بسم الله الرحمن الرحیم

مَنْ اَحْیاها فَکَأَنَّما اَحْیَا النّاسَ جَمِیعاً

هرکه نفسی را حیات بخشد (از مرگ نجات دهد) مثل آن است
که همه مردم را حیات بخشیده است.

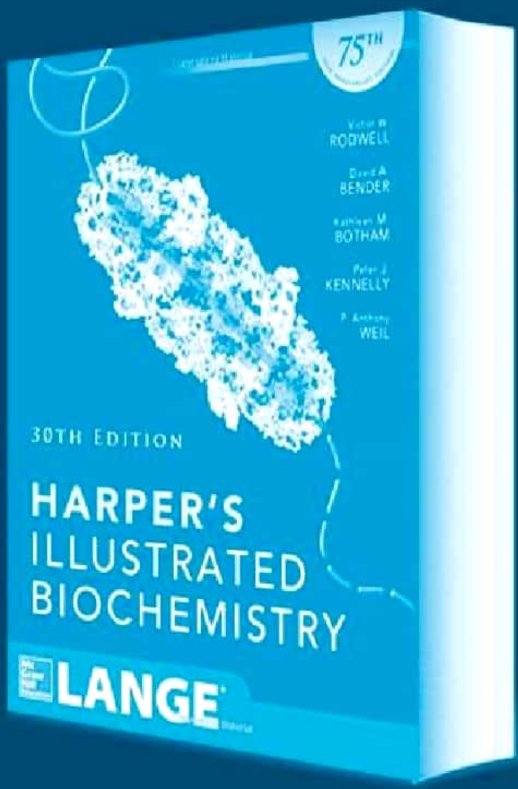
سوره مائده : ۳۲

خرم آن نغمه که مردم بسپارند به یاد

صحنه پیوسته به جاست

هر کسی نغمه‌ی خود خواند و از صحنه رود

زندگی صحنه‌ی یکتای هنرمندی ماست



براساس منابع اعلام شده از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

GBS

همراه با آخرین سؤالات آزمون علوم پایه پزشکی

بیوشیمی هارپر

گردآورنده:

غزال دفتری

رتبه دوم قطب ۱۰ و رتبه ۶ کشوری آزمون جامع علوم پایه شهریور ۱۳۹۴

مدیر تدوین:

دکتر سیدمحمد پیری

رتبه اول آزمون جامع علوم پایه پزشکی شهریور ۱۳۹۳

دارنده مدال طلای المپیاد دانشجویی پزشکی

سرشناسه : دفتری، غزال
عنوان و نام پدیدآور : GBS بیوشیمی هارپر : بر اساس منابع اعلام شده از سوی وزارت بهداشت،درمان و آموزش پزشکی به همراه آزمون‌های موضوعی بیوشیمی علوم پایه پزشکی و دندانپزشکی/گردآورنده غزال دفتری ؛ مدیر تدوین سیدمحمد پیری.
مشخصات نشر : تهران: تیمورزاده، ۱۳۹۶.
مشخصات ظاهری : ۲۰۸ص.: مصور،جدول،نمودار.
شابک : ۹۷۸-۶۰۰-۲۳۸-۶۲۴-۳
وضعیت فهرست نویسی : فیپا
یادداشت : کتاب حاضر بر اساس کتاب" Harper's Illustrated Biochemistry,۳۱'th ed" است.
یادداشت : نمایه.
عنوان دیگر : بیوشیمی هارپر.
عنوان گسترده : جی بی اس بیوشیمی هارپر...
موضوع : زیست‌شیمی
موضوع : Biochemistry
موضوع : زیست‌شناسی مولکولی
موضوع : Molecular biology
موضوع : زیست‌شیمی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها (عالی)
موضوع : (Biochemistry -- Examinations, questions, etc. (Higher
موضوع : زیست‌شناسی مولکولی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها (عالی)
موضوع : (Molecular biology -- Examinations , questions,etc. (Higher
شناسه افزوده : پیری، سیدمحمد
شناسه افزوده : هارپر،هرولد آنتونی ،-۱۹۱۱ . بیوشیمی هارپر
رده بندی کنگره : ۱۳۹۶ ۹ج۷د/۲/QD۵۱۴
رده بندی دیویی : ۵۷۲
شماره کتابشناسی ملی : ۵۰۸۳۵۸۵

نام کتاب: GBS بیوشیمی هارپر
همراه با آخرین سؤالات آزمون علوم پایه پزشکی
گردآورنده: غزال دفتری
مدیر تدوین: دکتر سیدمحمد پیری
ناشر: انتشارات تیمورزاده
مدیر تولید فرهنگی: نجمه حسین‌زاده
مدیر تولید فنی و چاپی: مهدی شاه‌محمدی
طراح جلد : واحد طراحی انتشارات تیمورزاده(حمیدرضا غلامی)
کتاب آرا : صغری ابوالحسنی
نوبت چاپ: اول- زمستان ۱۳۹۶
شمارگان: ۲۰۰۰ نسخه
لیتوگرافی، چاپ و صحافی: خجستگان
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۳۸-۶۲۴-۳
بهاء: ۲۲هزار تومان

انتشارات تیمورزاده
www.Teimourzadeh.com
e-mail:info@teimourzadeh.com
teimourzadehpub

تنها کتاب‌فروشی انتشارات تیمورزاده:
بلوار کشاورز - ابتدای خیابان ۱۶آذر - شماره ۶۸
تلفن: ۸۳ ۳ ۸۳ - ۰۲۱ دورنگار: ۱۲ ۱۱ ۹۷ ۸۸

مقدمه

به نام خداوند جان و خرد

بیوشیمی همواره از مهم ترین دروس علوم پایه محسوب می‌شود و به دلیل کثرت مطالب، خواندن آن از کتاب مرجع نیازمند صرف زمان زیادی است. در این اثر سعی شده تا نکات کلیدی و مهمی که برای آزمون علوم پایه و کارشناسی ارشد مورد نیاز است جمع آوری شود.

امید است دانشجویان عزیز با خواندن این کتاب به نتیجه دلخواه خود در آزمون‌ها دست یابند و خاطره خوشی از خواندن بیوشیمی در ذهنشان نقش ببندد.

با احترام

غزال دفتری

زمستان ۱۳۹۶

تقدیم:

این کتاب را به محضر ارزشمند پدر، مادر و خواهر عزیزم تقدیم می‌کنم به خاطر تلاش‌های محبت آمیزی که در دوران‌های مختلف زندگی‌ام انجام داده اند و با مهربانی چگونه زیستن را به من آموخته‌اند.

فهرست مطالب

فهرست مطالب

فهرست مطالب

فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه

فصل دوم: متابولیسم کربوهیدرات‌ها

فصل پنجم: متابولیسم گلیکوژن

فصل ششم: گلوکونئوژنز و کنترل گلوکز خون

فصل هفتم: مسیر پنتوز فسفات و سایر مسیرهای متابولیسم کربوهیدرات‌ها

فصل هشتم: آمینواسیدها و پپتیدها

فصل نهم: متابولیسم اسیدهای آمینه و پروتئین‌ها

فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه

فصل دهم: زنجیره تنفسی، فسفریلاسیون اکسیداتیو

فصل یازدهم: اندوکرین‌ها

فصل دوازدهم: آنزیم‌ها

فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه

فصل چهاردهم: چربی‌ها

فصل پانزدهم: ویتامین‌ها

فهرست شکل‌ها

فهرست جدول‌ها

فهرست جدول‌ها

عنوان	صفحه

فصل هفدهم: همانندسازی و بیوسنتز پروتئین‌ها

فصل نوزدهم: پورفیرین‌ها و رنگدانه‌های صفراوی

فصل ۱

کربوهیدرات‌ها

تعریف: کربوهیدرات‌ها مشتقات آلدئیدی یا کتونی الکل‌های پلی‌هیدریک هستند این ترکیبات به صورت زیر تقسیم‌بندی می‌شوند:

۱) منوساکاریدها: کربوهیدرات‌هایی هستند که نمی‌توانند به کربوهیدرات‌های ساده‌تر هیدرولیز شوند. این ترکیبات را می‌توان برحسب تعداد اتم‌های کربن موجود در مولکول آن‌ها به زیرگروه‌های تریوزها، تتروزها، پنتوزها، هگزوزها، هپتوزها و اوکتوزها و یا بر حسب وجود گروه کتونی یا آلدهیدی به زیرگروه‌های کتوز یا آلدوز تقسیم‌بندی کرد. علاوه بر آلدهیدها و کتون‌ها، الکل‌های پلی‌هیدریک (قندهای الکلی یا پُلی‌اول‌ها) نیز که در آنها گروه‌های آلدهید یا کتون احیاء شده و به گروه الکلی تبدیل شده‌اند، به طور طبیعی در غذاها یافت می‌شوند. آنها از احیای قندهای ساده جهت مصرف در تولید غذاهای مخصوص کاهش وزن یا افراد دیابتی، به دست می‌آیند. مونوساکاریدها احیاءکننده هستند

۲) دی‌ساکاریدها: بر اثر هیدرولیزشدن دو مولکول مونوسارکارید ایجاد می‌کنند مثل:

مالتوز = ۲ گلوکز

سوکروز = گلوکز + فروکتوز

۳) الیگوساکاریدها: بر اثر هیدرولیز شدن، ۱۰-۲ واحد مونوسارکارید ایجاد می‌کنند مانند مالتوتریوز.

۴) پلی‌ساکاریدها: بر اثر هیدرولیز شدن، بیش از ۱۰ مولکول مونوساکارید ایجاد می‌کنند. پلی‌ساکاریدها که ممکن است خطی یا شاخه‌دار باشد، نشاسته و دکسترین‌ها پلی‌ساکارید هستند.

جدول ۱ - ۱. طبقه‌بندی قندهای مهم

	آلدوزها	کتوزها
تریوزها ($C_3H_6O_3$)	گلیسروز (گلیسرآلدهید)	دی‌هیدروکسی‌استون
تتروزها ($C_4H_8O_4$)	اریتروز	اریترولوز
پنتوزها ($C_5H_{10}O_5$)	ریبوز، آرابینوز، گزیلوز	ریبولوز، گزیلولوز
هگزوزها ($C_6H_{12}O_6$)	گلوکز، مانوز، گالاکتوز	فروکتوز
هپتوزها ($C_7H_{14}O_7$)	————	سدوهپتولوز

ایزومریسم در قندها

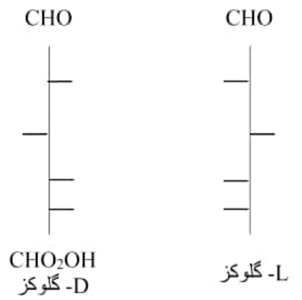
ترکیباتی که فرمول ساختمانی یکسان ولی آرایش فضایی متفاوتی داشته باشند ایزومر فضایی نامیده می‌شوند. وجود اتم‌های کربن نامتقارن (اتم‌های کربن متصل به چهار اتم یا گروه مختلف) تشکیل ایزومر را ممکن می‌سازد. تعداد ایزومرهای احتمالی یک ترکیب به تعداد اتم‌های کربن نامتقارن (n) بستگی دارد و مساوی 2^n است. گلوکز با چهار اتم کربن نامتقارن ۱۶ ایزومر دارد.

تعداد ایزومرها در کتوزها کمتر از آلدوزهاست، زیرا یک کربن ناقرینه کمتر دارند.

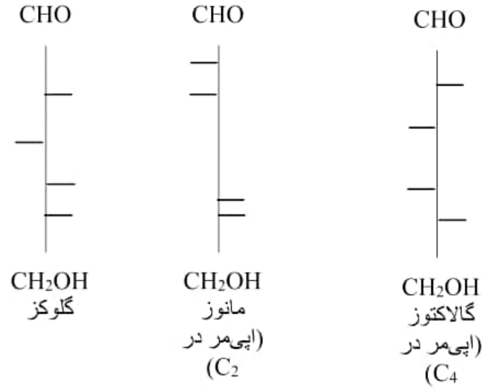
۱) ایزومری اپتیک: هر مولکولی که دارای کربن نامتقارن است می‌تواند نورپلاریزه را به سمت راست یا چپ منحرف کند. برای نشان دادن قدرت انحراف نور به سمت راست یا چپ به ترتیب از علایم (+) و (-) استفاده می‌کنند. جهت قرارگیری گروه‌های H- و OH- حول اتم کربن مجاور با کربن الکلی اصلی انتهایی (مانند اتم کربن ۵ در گلوکز)، متعلق بودن قند را به یکی از گروه‌های D یا L تعیین می‌کند. اگر گروه OH- در طرف راست این کربن قرار گرفته باشد، جزء گروه D است و اگر در طرف چپ باشد جزء گروه L است؛ بیشتر مونوساکاریدهای پستانداران، دارای آرایش فضایی D هستند و آنزیم‌های مسئول متابولیسم برای این آرایش فضایی اختصاص یافته است. در محلول، گلوکز چپ گردان است. بنابراین معمولاً به جای آن از واژه دکستروز در بالین استفاده می‌شود.

مخلوط راسمیک: هر گاه مقادیر مساوی از ایزومرهای D و L وجود داشته باشد، مخلوط حاصل فعالیت نوری نخواهد داشت، زیرا فعالیت هر یک از ایزومرها، فعالیت دیگری را خنثی می‌کند.

۲) انانتیومر: دوایزومر که تصویر آینه‌ای یکدیگر باشند و نور پلاریزه را به یک اندازه و در دو جهت مختلف منحرف کنند را گویند مانند L ـ گلوکز و D ـ گلوکز.



۳) اپی‌مر: دوایزومر که طرز قرار گرفتن یک OH (به‌جز OH آخرین کربن نامتقارن) آنها با هم متفاوت است مثل:



۴) ایزومر حلقوی: در اثر حلقوی‌شدن یک مونوساکارید خطی ممکن است یک حلقه ۶ ضلعی (پیران) یا یک حلقه ۵ ضلعی (فوران) به وجود می‌آید. بیش از ۹۹٪ گلوکز محلول به فرم پیرانوز است.

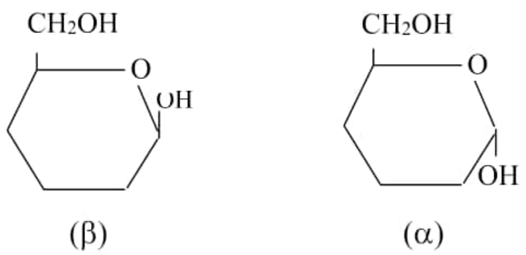
کتوزها:

- پیوند کربن ۲ و ۵ ← حلقه‌ی فوران
- پیوند کربن ۲ و ۶ ← حلقه پیران

آلدوزها:

- پیوند کربن ۱ و ۴ ← حلقه‌ی فوران
- پیوند کربن ۱ و ۵ ← حلقه‌ی پیران

۵) آنومری: در اثر حلقوی‌شدن، کربن آلدئیدی یا کتونی نیز نامتقارن می‌شود که به آن (کربن آنومر) گویند و این ایزومری را آنومری می‌نامند. اگر OH کربن آنومر نسبت به گروه جانبی (CH2OH) در یک سو باشند ایزومر بتا و اگر مخالف جهت هم باشند ایزومر آلفا نامیده می‌شود.



mutarotion: تبدیل فرم α به β یا بالعکس همراه با تغییرات قدرت چرخش نوری.

۶) ایزومری صندلی و قایق: حلقه پیران مسطح نیست و می‌تواند به دو شکل صندلی و قایق در فضا وجود داشته باشد. فرم صندلی پایدارتر است.

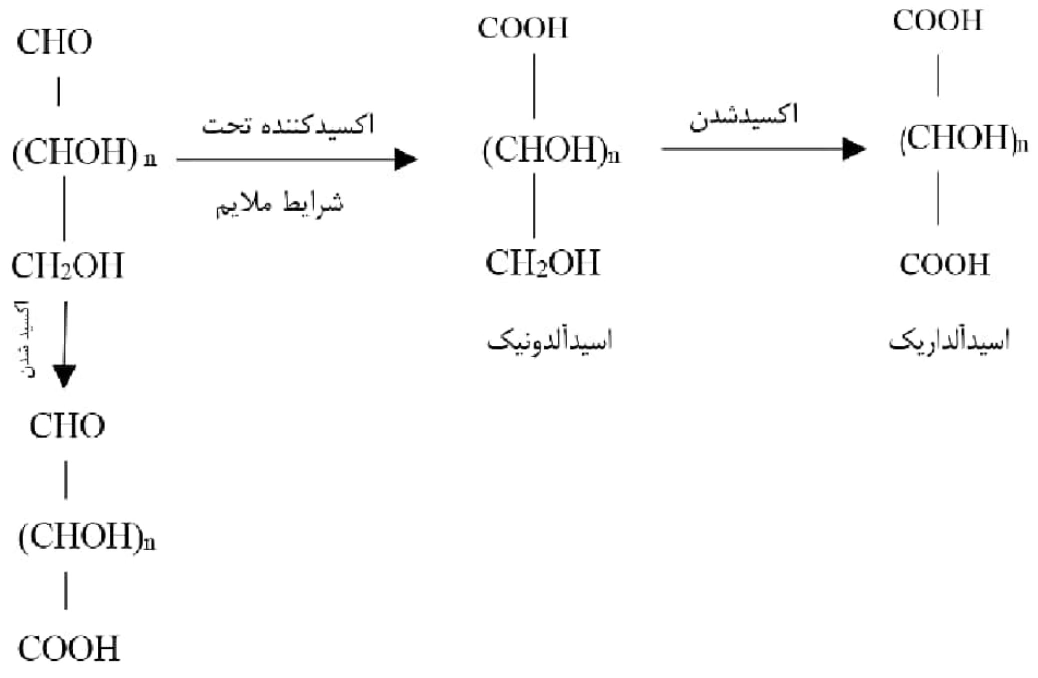
خواص شیمیایی مونوساکاریدها

۱) اکسیداسیون قندها:

اسید آلدونیک: در واکنش تولیدکننده اسید آلدونیک عامل آلدئیدی اکسید می‌شود مانند اسید گلوکونیک.

اسید آلداریک: در واکنش تولیدکننده اسید آلداریک اکسیداسیون پیش‌رفته و عامل الکلی نوع اول هم اکسید می‌شود مانند اسید گلوکاریک و اسید گالاکتاریک (اسید موسیک).

اسید اورونیک: در این واکنش عـامل الکلی نـوع اول اکسید می‌شود بدون اینکه عامل آلدئیدی اکسید شود. در بدن موجود زنده مقداری از مواد سمی بدن به شکل ترکیب با اسیدهای اورنیک (اسید گلوکورونیک) دفع می‌شود.



اسیداورونیک

۲) احیاءشدن قندها:

هر قندی که دارای کربن آنومری آزاد باشد قادر به احیاءکنندگی است.

> سـوربیتول بـه عنـوان ملیـن و شـیرین‌کننده بـرای افراد دیابتی اسـتفاده می‌شـود و ریبیتول در سـاختمان ریبوفلاوین کاربـرد دارد.

آلدوز یا کتوز ← (آنزیم یا هیدروژن / کاتالیزورهای معدنی) ← الکل

گلوکز و فروکتوز ← (احیاء) ← سوربیتول

ریبوز ← (احیاء) ← سوربیتول

مانوز ← (احیاء) ← مانیتول

۳) گرفتن اکسیژن: که حاصل آن تولید دزوکسی قندها ـ مثل دزوکسی ریبوز است.

۴) اثر قلیایی: محلول‌های رقیق قلیایی باعث توتومری‌شدن قند (تبدیل‌شدن قندها به یکدیگر) می‌شود.

واکنش‌ها مربوط به عامل هیدروکسیل قندها

تشکیل گلیکوزیدها: ترکیباتی هستند که بر اثر ایجاد پیوند بین گروه هیدروکسیل از کربن آنومریک یک منوساکارید و یک ترکیب دیگر، که می‌تواند یک مونوساکارید دیگر باشد یا نه (آگلیکون‌ها) تشکیل می‌شوند. اگر گروه دوم یک گروه هیدروکسیل باشد، پیوند O– گلیکوزیدی، یک اتصال استال خواهد بود؛ زیرا این پیوند از واکنش بین یک گروه همی‌استال (که از یک گروه آلدهید و یک گروه OH– تشکیل می‌شود) و یک گروه OH– دیگر ناشی می‌شود.

اگر بخش همی استال، گلوکز باشد ترکیب حاصله یک گلوکوزید و اگر این بخش گالاکتوز باشد، ترکیب به‌دست آمده گالاکتوزید خواهد بود. اگر گروه دوم یک گروه آمین باشد، یک پیوند N – گلیکوزیدی تشکیل خواهد شد. گلیکوزیدها به فراوانی در طبیعت وجود دارند.

آگلیکون ممکن است متانول، گلیسرول، یک استرول، یک فنل یا یک باز مثل آدنین باشد. گلیکوزیدهایی که به علت اثر بر قلب در طب دارای اهمیت پزشکی هستند (گلیکوزیدهای قلبی)، همگی دارای جزء آگلیکون از نوع استروئید هستند. این ترکیبات شامل مشتقات دیجیتالیس و استروفانتوس مانند اوابائین (ouabain، مهارکننده Na^+ ATPase -K^+ در غشاهای سلول) هستند. سایر گلیکوزیدها شامل آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند استرپتومایسین هستند.

مشتقات قندها

۱) مشتقات آمینه: مانند D- گلوکزآمین و D- گالاکتوزآمین که گلوکز آمین از اجزای تشکیل دهنده اسید هیالورونیک و گالاکتوزآمین از اجزای تشکیل‌دهنده کند روئیتین است.

۲) داکسی قندها: که حاصل احیاءشدن هستند به این ترتیب که در کربن شماره ۲ اکسیژن خود را از دست می‌دهند و در ساختار DNA مانند دزوکسی ریبوز وجود دارند.

۳) اینوزیتول: یکی از مشتقات سیکلوهگزان است که در آن هر کربن یک عامل OH دارد.

۴) ویتامین C (اسید آسکوربیک): از مشتقات سوربوز است.

۵) اسید نورامینیک: ترکیبی از مانوز آمین و فسفوانول پیرووات است که مشتق استیله آن اسید سیالیک نام دارد.

ساختار مونوسارکاریدهایی که از لحاظ فیزیولوژیک دارای اهمیت هستند:

جدول ۲-۱. پنتوزهایی که از نظر فیزیولوژیک دارای اهمیت هستند.

قند	منبع	اهمیت بیوشمیایی	اهمیت بالینی
D- ریبوز	اسیدهای نوکلئیک	عناصر ساختمانی اسیدهای نوکلئیک و کوآنزیم‌ها، مانند ATP، NAD، NADP، فلاو پروتئین‌ها. فسفات‌های ریبوز، مواد واسطه‌ای مسیر پنتوز فسفات است.	
D- ریبولوز	در فرآیندهای متابولیک تشکیل می‌شود.	ریبولوز فسفات از مواد واسطه‌ای مسیر پنتوز فسفات است.	
D- آرابینوز	صمغ عربی، صمغ‌های آلو و گیلاس	از اجزای تشکیل‌دهندهٔ گلیکوپروتئین‌ها	
D- گزیلوز	صمغ‌های چوب، پروتئوگلیکان‌ها، گلیکوز آمینوگلیکان‌ها	از اجزای تشکیل‌دهندهٔ گلیکوپروتئین‌ها	
D- لیگروز	عضله قلب	از اجزای تشکیل‌دهندهٔ لیگزوفلاوین که از عضلهٔ قلب انسان جدا شده است.	
L- گزیلولوز	ماده واسطه‌ای در مسیر اسیداورونیک		در پنتوزوری اولیه در ادرار ظاهر می‌شود.

جدول ۳-۱. هگزوزهایی از نظر فیزیولوژیک دارای اهمیت هستند.

قند	منبع	اهمیت	اهمیت بالینی
D- گلوکز	آب میوه‌ها، هیدرولیز نشاسته، قند نیشکر، مالتوز و لاکتوز	«قند» بدن، قندی که در خون حمل می‌شود و قند اصلی مصرفی بافت‌ها	در دیابت قندی به علت بالا رفتن گلوکز خون (هیپرگلسیمی) در ادرار ظاهر می‌شود (گلیکوزوری).
D- فروکتوز	آب میوه، عسل، هیدرولیز قند نیشکر و اینولین (که از سیب‌زمینی به‌دست می‌آید)	می‌تواند در کبد به گلوکز تبدیل شود و به این صورت در بدن مورد استفاده قرار گیرد.	عدم تحمل ارثی فروکتوز موجب تجمع فروکتوز و هیپوگلیسمی می‌شود.
D- گالاکتوز	هیدرولیز لاکتوز	می‌تواند در کبد به گلوکز تبدیل و متابولیزه شود. در غدهٔ پستانی سنتز می‌شود و قندشیر را تشکیل می‌دهد. از اجزای تشکیل‌دهندهٔ گلیکولیپیدها و گلیکوپروتئین‌ها	عدم توانایی در متابولیزه کردن آن موجب گالاکتوزمی و کاتاراکت می‌شود.
D- مانوز	هیدرولیز شیره‌ها و صمغ‌های گیاهی	از اجزای تشکیل‌دهندهٔ بسیاری از گلیکوپروتئین‌ها	

دی‌ساکاریدها

دی‌ساکاریدهای مهم، مالتوز، سوکروز و لاکتوز هستند. دی‌ساکاریدهایی که از نظر فیزیولوژیک دارای اهمیت هستند مالتوز، سوکروز و لاکتوز می‌باشند. از هیدرولیز سوکروز مخلوط خاصی از گلوکز و فروکتوز به نام «قند معکوس» حاصل می‌شود، زیرا فروکتوز تولید شده که چپ‌گردان است فعالیت راست‌گردان قبلی سوکروز را تغییر می‌دهد (معکوس می‌کند).

جدول ۴-۱. ساختار دی‌ساکاریدهای احیاکننده و غیر احیاکننده

	دی‌ساکارید	مونوساکارید تشکیل‌دهنده	نوع پیوند
احیاءکننده	مالتوز (هیدرولیز نشاسته)	گلوکز + گلوکز $(\beta + \alpha)$	$\alpha 1 \rightarrow ۴$
	لاکتوز (قند شیر)	گلوکز + گالاکتوز $(\beta + \beta)$	$\beta 1 \rightarrow ۴$
	سلوبیوز (هیدرولیز نشاسته)	گلوکز + گلوکز $(\beta + \beta)$	$\beta 1 \rightarrow ۴$
غیراحیاءکننده	ساکارز (قند چغندر و نشاسته)	فروکتوز + گلوکز $(\alpha + \beta)$	$\alpha_{۱} \rightarrow \beta_{۲}$
	تره هالوز	گلوکز + گلوکز $(\alpha + \alpha)$	$\alpha_{۱} \rightarrow ۱$

جدول ۵-۱. دی‌ساکاریدهایی که از اهمیت فیزیولوژیک برخوردار هستند.

سوکروز	قند، نیشکر، چغندر، بعضی انواع سبزی و میوه‌ها	کمبود نادر ژنتیکی سوکروز به عدم تحمل سوکروز با علایم اسهال و نفخ شکم منجر می‌شود.
لاکتوز	شیر (و تعداد زیادی ترکیبات دارویی که به عنوان پرکننده شناخته می‌شوند).	کمبود لاکتاز (آلاکتازیا) به عدم تحمل لاکتوز، با علایم اسهال و نفخ شکم می‌انجامد، ممکن است در حاملگی از ادرار دفع شود.
مالتوز	هیدرولیز آنزیمی نشاسته (آمیلاز)، غلات در حال جوانه‌زدن و مالت	ــــ
ایزومالتوز	هیدرولیز آنزیمی نشاسته	
لاکتولوز	شیر داغ (به مقدار کم)، عمدتاً مصنوعی	به‌وسیله آنزیم‌های روده، هیدرولیز نمی‌شود، اما به‌وسیله باکتری‌های روده تخمیر می‌شود؛ از آن به عنوان ملین اسموتیک استفاده می‌شود.
ترهالوز	قارچ‌ها و مخمرها؛ قند اصلی در همولنف حشرات	

تری‌ساکاریدها

مهم‌ترین آنها رافینوز است که از ۳ قند: فروکتوز + گلوکز + گالاکتوز تشکیل شده است.

پلی‌ساکاریدها

پلی‌ساکارید ساده (هومو پلی‌ساکارید): از ترکیب تعداد زیادی منوساکارید مشابه به وجود می‌آید و فرمول عمومی آن $(C6H10O5)n$ است. انواع مهم آنها عبارتند از:

۱) نشاسته: دو جزء اصلی دارد آمیلوز (۲۰٪-۱۵) که ساختمان مارپیچی بدون شاخه دارد و آمیلوپکتین (۸۵٪-۸۰) که از زنجیره‌های شاخه‌دار متشکل از ۳۰-۲۰ واحد گلوکز که در زنجیره‌ها با اتصالات ۴ → ۱ و در نقاط منشعب با اتصال ۶ → ۱ پیوند یافته‌اند، تشکیل شده است.

۲) گلیکوژن: نشاسته حیوانی نامیده می‌شود. ساختمان آن در مقایسه با آمیلوپکتین شاخه‌های بیشتری دارد و دارای زنجیره‌هایی با واحدهای α ـ D ـ گلوکز پیرانوز با اتصال ۴ → α_1 سلولز کالری‌زا است که به وسیله پیوندهای ۶ → α_1 - گلوکوزیدی منشعب شده‌اند.

۳) اینولین: پلیمرفروکتوفورانوز (۲ → ۱) است و نشاسته‌ای است که برخلاف نشاسته سیب‌زمینی، به آسانی در آب گرم حل می‌شود.

۴) دکسترین: از هیدرولیز ناقص نشاسته به وسیله آنزیم و اسید به وجود می‌آید و با ید، قرمز می‌شود.

۵) سلولز: پلی ۴ → β_1 گلوکز به صورت خطی است و در روده انسان هضم نمی‌شود، ماده‌ی کالری‌زای اصلی در نشخوارکنندگان است.

پلی‌ساکاریدهای مرکب

این ترکیبات از تکرار بیش از یک نوع مونوساکارید ساخته شده‌اند و در ترکیب آنها علاوه بر قند، ترکیبات غیرقندی هم یافت می‌شود، مانند:

۱) کیتین: پلی‌مر N ـ استیل گلوکزآمین (در ساختمان پوشش خارجی حشرات).

۲) اسیدهیالورونیک: پلی‌مر N- استیل گلوکزآمین و اسیدگلوکورونیک (در بافت پیوندی).

۳) کندروئیتین سولفات: پلی‌مر N- استیل گالاکتوز آمین سولفات و اسید گلوکورونیک.

۴) هپارین: از ترکیب گلوکزآمین و ایدورنیک اسید به وجود می‌آید.

> گلیکوز آمینوگلیکان‌ها (موکوپلی‌ساکاریدها) زنجیره‌ای از کربوهیدرات‌های پیچیده هستند که از قندهای آمینه و اسیداورنیک تشکیل شده‌اند، اگر این زنجیره‌ها به پروتئین متصل شوند پروتئوگلیکان‌ها تشکیل می‌شوند.

آنزیم‌های هیدرولیزکننده پلی‌ساکاریدها

آمیلاز: مهم‌ترین آنزیم است که به ۲ فرم α و β وجود دارد. فرم α بیشتر در بزاق و شیره پانکراس و فرم β در جوانه گندم (مالت) وجود دارد. آمیلاز بر روی پیوند۴→۱ اثر می‌کند.

گلوکوزیداز: روی پیوند ۶ → ۱ اثر می‌گذارد.

فسفریلاز: در مغز، کبد و عضلات از مولکول گلیکوژن، گلوکز ۱ ـ فسفات جدا می‌کند.

خلاصه: کربوهیدرات‌ها اجزای تشکیل دهندهٔ اصلی بافت‌ها و غذای حیوانات هستند. این ترکیبات را می‌توان به وسیلهٔ نوع و تعداد واحدهای منوساکارید موجود در مولکول‌های آنها مشخص کرد. گلوکز مهم‌ترین کربوهیدرات در بیوشیمی پستانداران است، زیرا تقریباً همهٔ کربوهیدرات موجود در غذا به منظور انجام متابولیسم بیشتر به گلوکز تبدیل می‌شود.

قندها به علت دارا بودن اتم‌های کربن نامتقارن متعدد، ایزومرهای فضایی بسیار زیادی دارند.

مونوساکاریدهایی که از نظر فیزیولوژیک حائز اهمیت هستند، عبارتند از: گلوکز (قندخون) و ریبوز

که یکی از اجزای تشکیل‌دهندهٔ مهم نوکلئوتیدها و اسیدهای نوکلئیک است.

دی‌ساکاریدهایی که از نظر فیزیولوژیک حائز اهمیت هستند، عبارتند از: مالتوز (گلوکوزیل گلوکز)، یک مادهٔ واسطه‌ای مهم در هضم نشاسته و گلیکوژن؛ سوکروز (گلوکوزیل فروکتوز)، که به عنوان یک ماده غذایی حاوی فروکتوز و گلوکز دارای اهمیت است و لاکتوز (گالاکتوزیل گلوکز)، قند منحصر به فرد شیر که دارای گالاکتوز و گلوکز است.

نشاسته و گلیکوژن، به ترتیب در گیاهان و حیوانات، پلیمرهای ذخیره‌ای گلوکز هستند. این ترکیبات، منابع اصلی انرژی در مواد غذایی هستند.

کربوهیدرات‌های پیچیده، دارای مشتقات قندی دیگر مانند قندهای آمینه، اسیدهای اورونیک و اسیدهای سیالیک هستند. این ترکیبات شامل پروتئوگلیکان، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (که با عناصر ساختمانی بافت‌ها در ارتباط هستند) و گلیکوپروتئین‌ها هستند؛ کربوهیدرات‌های پیچیده درنقاط بسیاری، از جمله غشای سلولی وجود دارند.

سؤالات فصل اول

۱. مشتق کدام قند زیر در اسید سیالیک وجود دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) گلوکز　ب) گالاکتوز
ج) مانوز　د) فروکتوز

۲. انتقال گلوکز از روده، جزء کدام‌یک از انتقال‌های زیر است؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) انتشار ساده　ب) انتقال فعال اولیه
ج) آندوسیتوز　د) انتقال فعال ثانویه

۳. کدام‌یک از پلی‌ساکاریدهای زیر از تکرار واحدهای N- استیل گلوکز آمین تشکیل شده است؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) هپارین　ب) هیالورونیک اسید
ج) کیتین　د) کندروئیتین

۴. کدام گزینه در مورد موتاروتاسیون قندها صحیح است؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) ناشی از تبدیل اپی‌مرها به یکدیگر است.
ب) به سبب تبدیل آنومرهای آلفا و بتا به یکدیگر می‌باشد.
ج) ناشی از تبدیل فرم پیرانی به فورانی است.
د) به سبب تبدیل فرم D به L می‌باشد.

۵. همه قندهای زیر در گلیکوپروتئین‌ها یافت می‌شوند به‌جز ؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) فروکتوز　ب) فوکوز
ج) اسید سیالیک　د) مانوز

۶. کدام‌یک از دی‌ساکاریدهای زیر غیر احیاکننده می‌باشد و در مخمرها و قارچ‌ها یافت می‌شود و قند اصلی همولنف حشرات است؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) الولاکتوز　ب) ایزومالتوز
ج) تره‌هالوز　د) مالتوز

۷. آلفا- دی- گلوکز و بتا- دی- گلوکز نسبت به هم چه ایزومری هستند؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) اپی‌مر　ب) کتوز آلدوز
ج) آنومر　د) انانتیومر

۸. از اکسیداسیون الکل نوع اول و عامل آلدئیدی قندها به‌ترتیب چه اسیدهایی حاصل می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) آلدونیک و اورونیک　ب) آلداریک و اورونیک
ج) آلدونیک و آلداریک　د) اورونیک و آلدونیک

۹. کدام‌یک از قندهای زیر بعد از مصرف شیر حاوی سوکروز در خون افزایش می‌یابند؟

(پزشکی اسفند ۹۴)

الف) گالاکتوز – مانوز – فروکتوز

ب) گلوگز – فروکتوز – گالاکتوز

ج) گالاکتوز – فروکتوز

د) گلوکز – گالاکتوز

۱۰. انتقال گلوکز به درون سلول‌های عضلانی از طریق **GLUT**-۴ انجام می‌شود. در رابطه با انتقال غشایی گلوکز کدام مورد صحیح است؟

(پزشکی شهریور ۹۵)

الف) گلوکز از غلظت کمتر به غلظت بیشتر منتقل می‌شود.

ب) انتقال از نوع تسهیل‌شده است.

ج) انرژی انتقال به‌وسیله ATP تأمین می‌شود.

د) انتقال‌دهنده گلوکز یک پروتئین تترامر است.

پاسخ‌نامه فصل اول

سؤال	پاسخ
۱	ج
۲	د
۳	ج
۴	ب
۵	الف
۶	ج
۷	ج
۸	د
۹	ب
۱۰	ب

فصل ۲

متابولیسم کربوهیدرات‌ها

مقدمه

متابولیسم قندها از دهان آغاز می‌شود و در روده باریک به پایان می‌رسد، آنزیم α آمیلاز بزاقی هضم کربوهیدرات‌ها را در دهان شروع می‌کند و آمیلاز پانکراسی و مالتاز سبب تکمیل هضم کربوهیدرات‌ها می‌شود. مونوساکاریدها پس از جذب (جذب آرابینوز از همه کندتر و گالاکتوز از همه سریع‌تر است) به کبد می‌روند. مراحل متابولیسم قندها در زیر آمده است:

گلیکولیز و اکسیداسیون پیروات: گلیکولیز در سیتوپلاسم سلول انجام می‌شود.

تفاوت هگزوکیناز و گلوکوکیناز: هگزوکیناز میل ترکیبی بالاتری (km پایین‌تری) نسبت به گلوکوکیناز دارد. هگزوکیناز در سلول‌های کبد و β جزایر پانکراس در تمام شرایط طبیعی به حد اشباع وجود دارد. و با سرعت ثابتی گلوکز ۶ ـ فسفات را برای تأمین نیازمندی‌های سلولی تولید می‌کند ولی عمل گلوکوکیناز برداشتن گلوکز از خون پس از صرف غذا است که میزان غلظت گلوکز ۶ـ فسفات را بالاتر از حد مورد نیاز برای گلیکولیز افزایش می‌دهد. این گلوکز ۶ ـ فسفات مازاد، برای سنتز گلیکوژن و لیپوژنز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

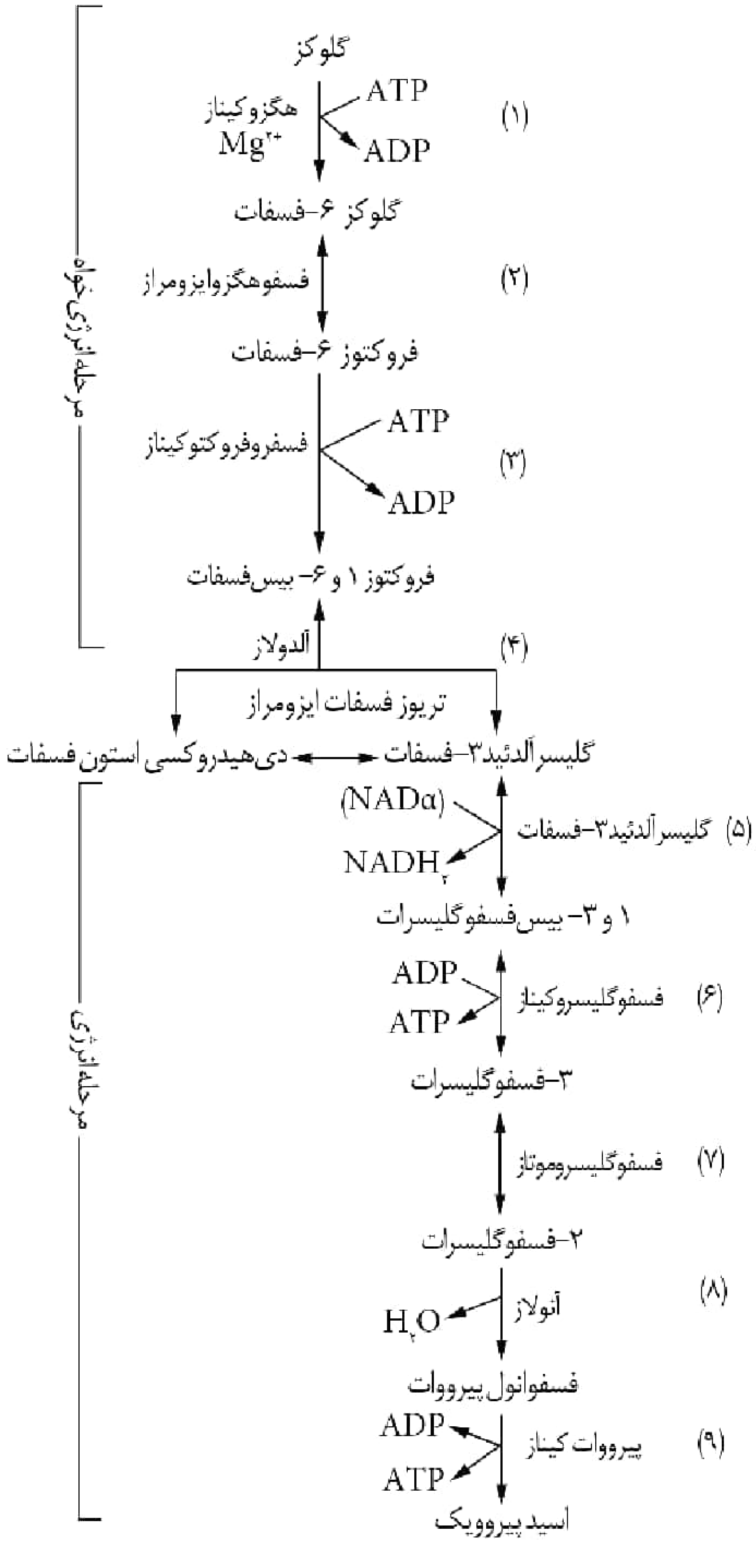
فسفو فروکتوکیناز: هم یک آنزیم القاپذیر و هم یک آنزیم آلوستریک است و به نظر می‌رسد که فعالیت آن نقش مهمی در تنظیم سرعت گلیکولیز داشته باشد و اکنش آن تحت شرایط فیزیولوژیک برگشت‌ناپذیر است.

- گلیکولیز طی ۳ مرحله واکنش غیرتعادلی تنظیم می‌شود که آنزیم‌های این واکنش‌ها: ۱) هگزوکیناز (گلوکوکیناز) ۲) فسفوفروکتوکیناز (نقص فسفوفرکتوکیناز عضلات اسکلتی را درگیر کرده و به صورت خستگی بروز می‌کند.) ۳) پیروات کیناز (نقص آنزیم پیروات کیناز به صورت آنمی همولیتیک بروز می‌یابد).
- در گلبول‌های قرمز، اولین مکان فرآیند گلیکولیز برای تولید ATP، می‌تواند میان‌بر زده شود آنزیم بیس فسفوگلیسرات موتاز، کاتالیزور تبدیل ۱ و ۳ بیس فسفوگلیسرات به ۲ و ۳ بیس فسفوگلسیرات است. در این مسیر (Rapoport shunt) هیچ ATPای تولید نمی‌شود ولی تولید ۲ و ۳ بیس فسفوگلسیرات سبب کاهش میل ترکیبی هموگلوبین با اکسیژن می‌شود و منحنی تفکیک اکسی هموگلوبین را به سمت راست جابجا می‌کند و در تخلیه بار اکسیژن کمک می‌کند.
- از اکسیداسیون گلوکز در شرایط هوازی ۳۸ مول و در صورت فقدان O_2 تنها ۲ مول ATP حاصل می‌شود.

نکات مهم

- واکنش‌های ۱، ۳ و ۹ یک طرفه می‌باشند، سایر واکنش‌ها دوطرفه هستند.
- برای فعالیت آنزیم هگزوکیناز و فسفوفروکتوکیناز وجود یون‌های Mg^{2+} ضروری است.
- برای انجام واکنش (۱) در کبد، آنزیم اختصاصی گلوکوکیناز وجود دارد که فقط بر گلوکز مؤثر است، وظیفه عمدهٔ گلوکوکیناز برداشت گلوکز از خون بعد از صرف غذا است.
- برای انجام واکنش (۵) فسفات معدنی لازم است.

محل‌های ۱، ۳ و ۹ محل‌های تنظیم‌کننده واکنش هستند. تنظیم‌ها در محل‌هایی که واکنش یک‌طرفه است صورت می‌گیرد. جایگاه ۳ مهم‌ترین جایگاه تنظیم است. فسفوفروکتوکیناز که یک آنزیم ناظم (آلوستریک) است در اثر وجود AMP و فروکتوز ۲ و ۶ بیس‌فسفات فعال می‌شود.

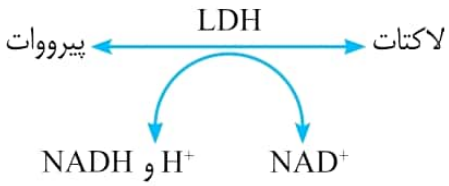


شکل ۱-۲. مراحل گلیکولیز

◂ اتـــم‌های کربـــن ۳-۱از فروکتـــوز بیس‌فسـفات، دی‌هیدروکسـی اسـتون فسـفات را تشـکیل می‌دهنـد، درحالـی که کربن‌های ۶-۴، گلیسـرآلدئید۳ـ فسـفات را پدیـد می‌آورنـد. عبـارت «بیـس» ـ بـه عنـوان مثـال در بیـس فسـفات، نشـان می‌دهـد که گـروه های فسـفات از یکدیگـر جـدا هسـتند، در حالی که دی فسـفات، برای مثـال در آدنوزین دی فسـفات، مشـخص می‌کند که این گروه‌هـا بـه هـم متصل هسـتند.

۱) ورود گلوکـز به کبد و سلول‌های B پانکـراس به انسولین نیاز ندارد.

۲) گلیکولیز در RBC همیشه به لاکتات ختم می‌شود.



۳) یدواستات آنزیم گلیسرآلدهید ۳- فسفات دهیدروژناز را مهار می‌کند.

۴) فلوراید آنزیم انولاز را مهار می‌کند.

۵) تشکیل ۳- فسفوگلیسرات همراه با فسفریلاسیون در سطح سوبستر است.

۶) پیرووات در اثر هم‌انتقالی با پروتون به میتوکندری وارد می‌شود.

سؤالات فصل دوم

۱. نقص فعالیتی کدام آنزیم در گلبول قرمز منجر به کم‌خونی همولیتیک می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) پیرووات دهیدروژناز ب) لاکتات دهیدروژناز

ج) پیرووات کیناز د) سوکسینات تیوکیناز

۲. افزایش فعالیت کدام آنزیم در کبد بـاعث برداشت بیشتر گلوکز می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) لاکتات دهیدروژناز ب) هگزوکیناز

ج) آلدولاز د) گلوکوکیناز

۳. فروکتوز ۲ و ۶- بیس‌فسفات، فعال‌کننده کدام‌یک از آنزیم‌های مسیر گلیکولیز است؟

(پزشکی شهریور ۹۳)

الف) پیرووات کیناز

ب)فسفوانول پیرووات کربوکسی‌کیناز

ج) فسفو فروکتوکیناز

د) گلوکوکیناز

۴. کدام‌یک از آنزیم‌های مسیر گلیکولیز در یک واکنش یک‌طـرفه، **ATP** را در سطح سوبسـترا تـولیـد می‌کند؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) هگزوکیناز

ب) فسفو فروکتو کیناز I

ج) پیرووات کیناز

د) فسفوگلیسرات کیناز

۵. درصورتی‌که گلیکولیز بی‌هوازی از مسیر ۲ و ۳- بیس‌فسفوگلیسرات طی شود. برآیند تولید **ATP** چقدر است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) یک ب) صفر

ج) دو د) هشت

پاسخ‌نامه فصل دوم

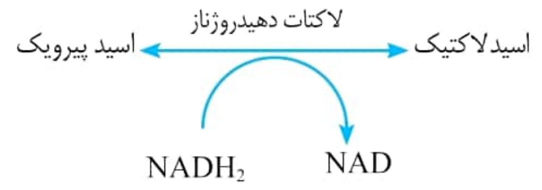
سؤال	الف	ب	ج	د
۱		■		
۲				■
۳			■	
۴				■
۵			■	

فصل ۳

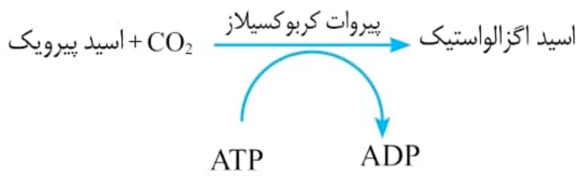
متابولیسم اسید پیرووویک

اسید پیرووویک به یکی از ۵ روش زیر متابولیزه می‌شود:

۱) تولید اسید لاکتیک: این واکنش در هنگام کمبود یا فقدان O_2 در مرحله بی‌هوازی انقباض عضلانی صورت می‌گیرد.



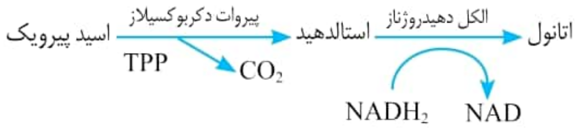
۲) تولید اسید اگزالو استیک: اسید اگزالو استیک جسم پذیرنده ریشه استات فعال در چرخه کربس است.



۳) تولید آلانین:



۴) تولید اتانول: (تخمیر الکلی)



۵) تولید استات



کمپلکس آنزیم پیروات دهیدروژناز از ۳ آنزیم تشکیل شده است:

۱) پیروات دکربوکسیلاز که کوآنزیم آن TPP است.

۲) دی‌هیدرولیپوئیل ترانس استیلاز که کوآنزیم لیپوئیک اسید است.

۳) دی‌هیدرولیپوئیل دهیدروژناز که کوآنزیم اصلی آن FAD است.

- PDH در اثر فسفریلاسیون مهار می‌شود.
- کمپلکس پیرووات دهیدروژناز مشابه کمپلکس α- کتوگلوتارات دهیدروژناز در چرخه اسیدسیتریک است.
- PDH به وسیله محصولات خود یعنی استیل CoA و NADH مهار می‌شود.

سؤالات فصل سوم

۱. مسیر مبادله گلوکز - لاکتات بین عضله و کبد چه نام دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) سیکل کوری
ب) سیکل کربس
ج) راپاپورت شانت
د) پنتوز فسفات شانت

۲. از کوآنزیم A در تمام مسیرهای زیر استفاده می‌شود به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) کربس
ب) گلیکولیز
ج) سنتز کلسترول
د) متابولیسم اسیدهای چرب

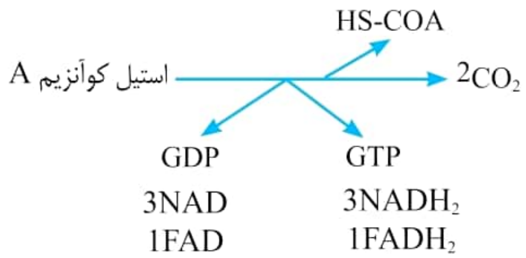
پاسخ‌نامه فصل سوم

	الف	ب	ج	د
۱	■	□	□	□
۲	□	■	□	□
۳	□	□	□	□
۴	□	□	□	□
۵	□	□	□	□

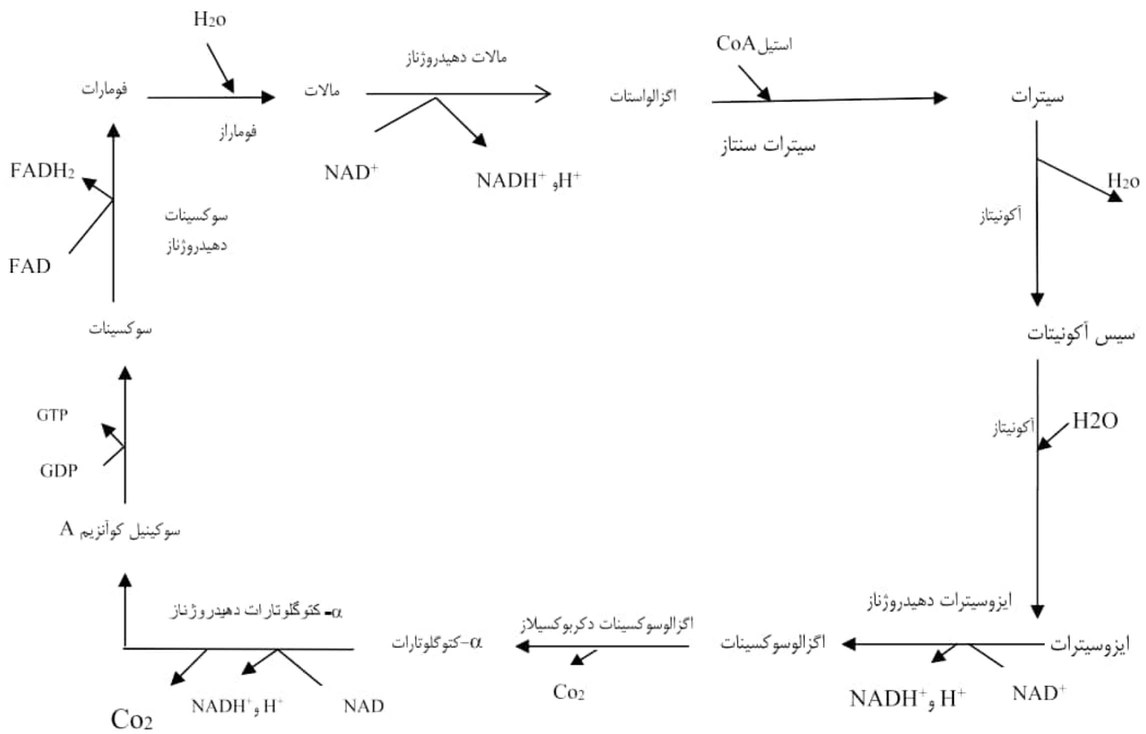
فصل ۴

چرخه اسید سیتریک

چرخه اسید سیتریک شامل مجموعه‌ای از واکنش‌هاست که در میتوکندری انجام می‌شود. مسیر مشترک نهایی برای اکسیداسیون کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌هاست و همچنین این چرخه در گلوکونئوژنز، لیپولیز و تبدیل اسیدآمینه‌ها به یکدیگر و سنتز اسیدهای چرب هم نقش دارد. کبد تنها بافتی است که همه این واکنش‌ها به میزان قابل توجهی در آن انجام می‌گیرد.



اکسیداسیون NADH و $FADH_2$ در زنجیره تنفسی منجر به تولید ATP از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌شود. در نتیجه اعمال اکسیداسیون در چرخه اسید سیتریک تحت تأثیر آنـزیم‌های دهیدروژناز، به ازای کاتابولیسم هر مولکول استیل CO-A در یک دوره چرخه سه مولکول $NADH_2$ و یک مولکول $FADH_2$ تولید می‌شود که در غشا داخلی میتوکندری از $NADH_2$ در اثر اکسیداسیون مجدد ۳ مولکول ATP و از $FADH_2$ دو مولکول ATP تشکیل می‌شود؛ بنابراین در هر دوره چرخه اسید سیتریک، دوازده ATP ساخته می‌شود.



◂ با وجود اینکه دو اتم کربن در هر دوره چرخه به صورت CO_2 هدر می‌روند این اتم‌ها از استیل COA که وارد چرخه شده است مشتق نشده‌اند.

◂ سوکنسیل COA به وسیله آنزیم سوکسینات تیوکیناز (سوکسینیل کوآسنتتاز) به سوکسنات تبدیل می‌شود که این تنها نمونه فسفریلاسیون در سطح سوبسترا در چرخه اسید سیتریک است.

ویتامین‌های دارای نقش در چرخه اسیدسیتریک:
۱) ریبوفلاوین (FAD) ۲) نیاسین (NAD) ۳) تیامین (B1) ۴) اسید پانتوتنیک؛ به عنوان بخشی از کوآنزیم A

چرخه کربن یک مسیر آمفی‌بولیک است چون هم در فرآیندهای اکسیداتیو و هم سنتتیک نقش دارد.

اگر نقطه شروع واکنش در شرایط بی‌هوازی گلیکوژن باشد، واکنش هگزوکیناز به ATP نیاز نخواهد داشت و تولید خالص فسفات پرانرژی در گلیکولیز از ۲ مولکول به ۳ افزایش خواهد یافت.

جدول ۱- ۴. تولید فسفات پرانرژی در کاتابولیسم گلوکز

مسیر	کاتالیزکننده واکنش	روش تولید Ⓟ ~	تعداد Ⓟ ~ تولید شده به ازای یک مولکول گلوکز
گلیکولیز	گلیسرآلدهید -۳- فسفات دهیدروژناز	اکسیداسیون ۲ NADH در زنجیره تنفسی	۶
	فسفرگلیسرات کیناز	فسفریلاسیون در سطح سوبسترا	۲
	پیرووات کیناز	فسفریلاسیون در سطح سوبسترا	۲
مقدار منظور شده برای سوختن ATP در واکنش هایی که کاتالیزورشان هگزوکیناز و فسفوفروکتوکیناز است.			$\frac{-2}{8}$
چرخهٔ اسید سیتریک	پیرووات دهیدروژناز	اکسیداسیون ۲NADH در زنجیره تنفسی	۶
	ایزوسیترات دهیدروژناز	اکسیداسیون ۲NADH در زنجیره تنفسی	۶
	α - کتوگلوتارات دهیدروژناز	اکسیداسیون ۲NADH در زنجیره تنفسی	۶
	سوکسینات تیوکیناز	فسفریلاسیون در سطح سوبسترا	۲
	سوکسینات دهیدروژناز	اکسیداسیون ۲FADH2 در زنجیرهٔ تنفسی	۴
	مالات دهیدروژناز	اکسیداسیون ۲NADH در زنجیره تنفسی	۶ ۳۰ خالص
تعداد کلی به ازای هر مول گلوکز در شرایط هوازی = ۳۸ تعداد کلی به ازای هر مول گلوکز در شرایط بی‌هوازی = ۲			

فصل ۴

چرخه اسید سیتریک

جنبه‌های بالینی گلیکولیز: مسیر متابولیسم گلوکز (با گلیکوژن) به پیرووات و لاکتات است که در سیتوزول تمامی سلول‌های پستانداران وجود دارد.

این فرآیند می‌تواند در شرایط بی‌هوازی با تولید دوبارهٔ NAD^+ اکسیدشده مورد نیاز در واکنش گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز، از طریق احیای پیرووات به لاکتات، عمل کند.

در شرایط بی‌هوازی (مثلاً در ماهیچهٔ در حال ورزش) یا در صورت فقدان تشکیلات آنزیمی برای اکسیداسیون بیشتر پیرووات (مثلاً در گلبول‌های قرمز)، لاکتات محصول نهایی گلیکولیز خواهد بود.

گلیکولیز به وسیلهٔ سه آنزیمی که کاتالیزور واکنش‌های غیر تعادلی هستند، تنظیم می‌شود. این سه آنزیم عبارتند از: هگزوکیناز (یا گلوکوکیناز)، فسفوفروکتوکیناز و پیرووات کیناز.

در گلبول‌های قرمز، اولین مکان فرآیند گلیکولیز برای تولید ATP می‌تواند میان‌بر زده شود. این امر موجب تشکیل ۲، ۳- بیس فسفوگلیسرات می‌شود. مادهٔ اخیر در کاهش میل هموگلوبین با O_2 اهمیت دارد.

پیرووات به وسیله یک کمپلکس چند آنزیمی به نام پیرووات دهیدروژناز که به کوفاکتور ویتامینی تیامین دی‌فسفات وابسته است، به استیل CoA- اکسید می‌شود.

در صورت عدم توانایی بدن در متابولیزه کردن پیرووات، اغلب اسیدوز لاکتیک ایجاد می‌شود.

سؤالات فصل چهارم

۱. نقص در فعالیت کدام‌یک از آنزیم‌های زیر باعث اسیدوز لاکتیک می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) پیرووات دهیدروژناز
ب) پیرووات کیناز
ج) هگزوکیناز
د) مالات دهیدروژناز

۲. با افزایش غلظت انسولین فعالیت کدام آنزیم کاهش می‌یابد؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) فسفودی استراز
ب) پیرووات کیناز
ج) گلیکوژن سنتاز
د) پیرووات کربوکسیلاز

۳. در گرسنگی که سطح گلوکاگون بالا و انسولین پایین است. فعالیت کدام‌یک کاهش می‌یابد؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) فسفریلاز
ب) پیرووات کربوکسیلاز
ج) فروکتوز ۱ و ۶- بیس‌فسفاتاز
د) گلوکیناز

۴. انسولین فعالیت تمام آنزیم‌های زیر را افزایش می‌دهد به‌جز؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) گلوکیناز
ب) فسفوفروکتو کیناز
ج) استیل COA کربوکسیلاز
د) گلیکوژن فسفریلاز

۵. آرسنیت کدام واکنش سیکل کربس را مهار می‌کند؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) اگزالو استات به سیترات
ب) ایزوسیترات به اگزالو سوکسینات
ج) آلفا کتو گلوتارات به سوکسینیل کوآ
د) سوکسینات به فومارات

پاسخ‌نامه فصل چهارم

سؤال	الف	ب	ج	د
۱	■	□	□	□
۲	□	□	□	■
۳	□	□	□	■
۴	□	□	□	■
۵	□	□	■	□

فصل ۵

متابولیسم گلیکوژن

گلیکوژن شکل ذخیره کربوهیدرات در جانوران است و محل ذخیرهٔ این ماده عمدتاً در کبد (تا ٪۶ وزن آن) و عضلات است. مقدار گلیکوژن عضلات به ندرت از ٪۱ تجاوز می‌کند با وجود این به علت جرم بیشتر عضلات، مقدار گلیکوژن ذخیره شده در آنها سه تا چهار برابر کبد است. گلیکوژن نیز مانند نشاسته، پلیمر شاخه‌داری از D-α- گلوکز است. گلیکوژن عضله به عنوان منبع گلوکز برای گلیکولیز داخل خود عضله عمل می‌کند. وظیفه اصلی گلیکوژن کبد عمدتاً ذخیره‌سازی و آزادکردن گلوکز برای ثابت نگه‌داشتن گلوکز خون، به ویژه در فاصله بین وعده‌های غذایی است بعد از ۱۸-۱۲ ساعت گرسنگی، کبد به طور کامل از گلیکوژن تخلیه می‌شود. گرچه گلیکوژن ماهیچه مستقیماً به گلوکز آزاد تجریه نمی‌شود (به دلیل فقدان گلوکز ۶ فسفات)، در ماهیچه پیروات تشکیل شده به وسیلهٔ گلیکولیز قابل تبدیل به آلانین است که از ماهیچه به کبد حمل شده در آنجا به مصرف گلیکوژنز می‌رسد.

جدول ۱-۵. ذخیره کربوهیدرات در یک انسان بالغ به وزن ۷۰ کیلوگرم

	درصد وزن بافت	وزن بافت	محتوای بدن
گلیکوژن کبد	۵/۰	۱/۸Kg	۹۰ g
گلیکوژن عضله	۰/۷	۳۵Kg	۲۴۵ g
گلوکز خارج سلولی	۰/۱	۱۰L	۱۰g

گلیکوژنز

یک نوکلئوتید خاص گلوکز در مسیر بیوسنتز گلیکوژنز دخالت دارد.

گلوکز با فسفریله شدن به گلوکز ۶- فسفات تبدیل می‌شود. این واکنش، مشابه اولین واکنش مسیر گلیکولیز است و کاتالیزور آن در عضله هگزوکیناز و در کبد گلوکوکیناز است. طی واکنشی که کاتالیزور آن آنزیم فسفوگلوکوموتاز است، گلوکز ۶- فسفات به گلوکز ۱- فسفات تبدیل می‌شود. خود این آنزیم فسفریله می‌شود و گروه فسفو- در واکنش برگشت‌پذیری که گلوکز ۱،۶- بیس‌فسفات در آن یک مادهٔ واسطه‌ای است، شرکت می‌کند.

در مرحلهٔ بعد، گلوکز ۱- فسفات با یوریدین تری‌فسفات (UTP) وارد واکنش می‌شود و نوکلئوتید فعال یوریدین دی‌فسفات (UDPGlC) و پیروفسفات را می‌سازد. کاتالیزور واکنش بین گلوکز ۱-فسفات و یوریدین تری‌فسفات آنزیم UDPGlC پیروفسفریلاز است.

پیروفسفاتاز، هیدرولیز پیروفسفات به دو مول فسفات معدنی را کاتالیز می‌نماید، که با خروج یکی از محصولات واکنش موجب پیشرفت واکنش به سمت راست می‌شود. براثر عمل آنزیم گلیکوژن سنتاز، C-۱ از گلوکز فعال موجود در UDPGlC با C-۴ از واحد گلوکز انتهایی گلیکوژن، یک پیوند گلیکوزیدی برقرار می‌کند و یوریدین دی‌فسفات (UPD) آزاد می‌شود.

برای شروع سنتز گلیکوژن باید یک مولکول گلیکوژن یا گلیکوژن آغازگر (primer glycogen) وجود داشته باشد و آنزیم گلیکوژن سنتتاز به تنهایی توانایی شروع گلیکوژنز را ندارد ولی می‌تواند آن را ادامه دهد، گلیکوژن به نوبه خود بر روی یک پروتئین آغازگر به نام گلیکوژنین شکل می‌گیرد.

شاخه‌سازی در گلیکوژنز: هنگامی که طول زنجیره گلوکزی حداقل به ۱۱ واحد گلوکز برسد، آنزیمی به نام آنزیم شاخه‌ساز (branching Enzyme)، قسمتی از زنجیره ۴ ← α_1 (حداقل ۶ واحد گلوکز) را به زنجیره مجاور انتقال داده، یک اتصال ۶ ← α_1 تشکیل می‌دهد و به این صورت یک نقطه انشعاب در مولکول به وجود می‌آورد.

گلیکوژنولیز معکوس گلیکوژنز نیست، بلکه خود، مسیر مستقلی است.

مرحله‌ای که کاتالیزور آن فسفریلاز است، سرعت گلیکوژنولیز را محدود می‌کند. این آنزیم با استفاده از فسفات معدنی باعث شکستن فسفریلیتیک اتصال ۴ ← α_1 در گلیکوژن می‌شود و باعث آزاد شدن گلوکز ۱- فسفات می‌شود. گلیکوژن فسفریلاز به پیریدوکسال فسفات به عنوان کوآنزیم نیاز دارد. واحدهای گلوکوزیل انتهایی، از خارجی‌ترین زنجیره‌های مولکول گلیکوژن یکی پس از دیگری برداشته می‌شوند، تا این که حدوداً چهار واحد گلوکز در هر طرف شاخهٔ ۶ ← ۱ باقی بماند. آنزیم دیگری به نام [۴←۱]-α←[۴←۱]-α گلوکان ترانسفراز، یک واحد تری‌ساکارید را از شاخه‌ای به شاخهٔ دیگر منتقل می‌کند و نقطهٔ انشعاب ۶ ← ۱ را نمایان می‌سازد. تجزیهٔ هیدرولیتیک اتصالات ۶ ← ۱، به عمل یک آنزیم اختصاصی شاخه‌شکن نیاز دارد. گلوکاگون ترانسفراز و آنزیم شاخه‌شکن دو شکل فعال را از یک پروتئین واحد هستند که واجد دو جایگاه کاتالیتیک است. با جداشدن شاخه، آنزیم فسفریلاز می‌تواند به عمل خود ادامه دهد. ترکیب عمل فسفریلاز و این آنزیم‌ها به تجزیه کامل گلیکوژن منجر می‌شود. واکنشی که کاتالیزور آن فسفوگلوکوموتاز است، برگشت‌پذیر است. بنابراین گلوکز ۶- فسفات می‌تواند از گلوکز ۱- فسفات ساخته شود. در کبد و کلیه، اما نه در عضله یک آنزیم اختصاصی به نام گلوکز -۶- فسفاتاز وجود دارد که فسفات را از گلوکز -۶- فسفات جدا می‌کند و گلوکز را قادر می‌سازد که تشکیل و از سلول به داخل منتشر شود. این واکنش، مرحله آخر گلیکوژنولیز کبدی است که نشانهٔ آن افزایش گلوکز خون است. گلوکز ۶ فسفاتاز در رتیکلولوم آندوپلاستیک واقع است و نقایص ژنتیکی ناقل گلوکز ۶- فسفات می‌تواند به بیماری ذخیره گلیکوژن نوع ۱ منجر شود.

AMP حلقوی (cAMP) تنظیم گلیکوژنولیز و گلیکوژنز را هماهنگ می‌کند.

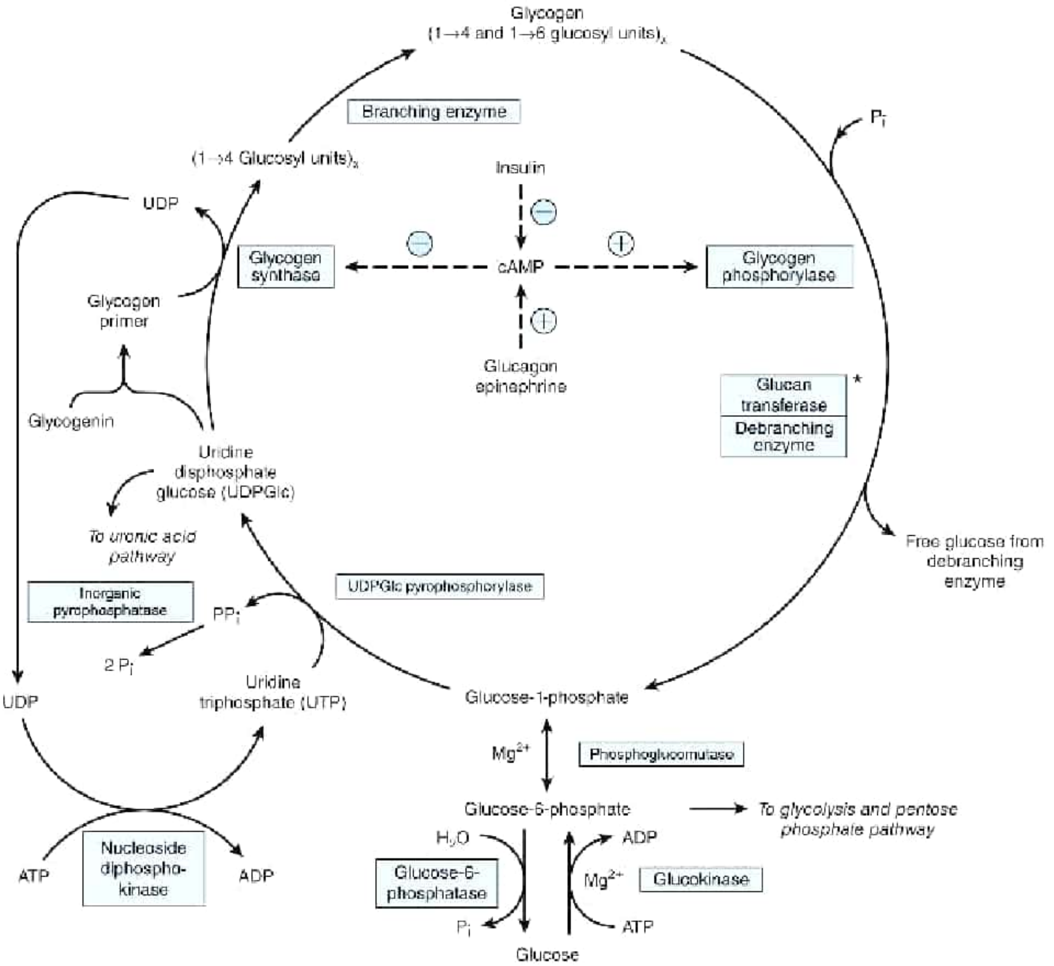
آنزیم‌های اصلی کنترل کننده متابولیسم گلیکوژن (گلیکوژن فسفریلاز و گلیکوژن سنتاز) از طریق مجموعهٔ پیچیده‌ای از واکنش‌ها تنظیم می‌شوند. این واکنش‌ها شامل مکانیسم‌های آلوستریک و تغییرات کووالانسی توسط فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون برگشت‌پذیر آنزیم هستند که تحت تأثیر فعالیت هورمونی می‌باشند.

cAMP، ترکیب واسطه داخل سلولی یا پیامبر دوم است و بسیاری از هورمون‌ها از طریق آن عمل می‌کنند. این مولکول، به وسیله آنزیم آدنیلیل سیکلاز که در سطح داخلی غشاهای سلولی قرار دارد، از ATP ساخته می‌شود. آدنیلیل سیکلاز به وسیلهٔ هورمون‌هایی مانند اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین و علاوه بر آن، در کبد به وسیلهٔ گلوکاگون، فعال می‌شود. تخریب cAMP به وسیلهٔ فسفودی استراز صورت می‌گیرد، فعالیت این آنزیم سطح طبیعی پایین cAMP را حفظ می‌کند. انسولین، فعالیت آن را در کبد افزایش و در نتیجه، غلظت cAMP را کاهش می‌دهد.

Ca^{2+} فعال‌شدن فسفریلاز را با انقباض عضله همزمان می‌کند.

گلیکوژنولیز با شروع انقباض در ماهیچه تا چند صد برابر افزایش می‌یابد، یک پیام مشابه (یعنی افزایش غلظت یون Ca^{2+} سیتوزول) مسئول شروع هم انقباض و هم گلیکوژنولیز است. فسفریلاز کیناز عضله، دارای چهار نوع

زیر واحد γ، β، α و δ در ساختاری به صورت $(\alpha\beta\gamma\delta)_4$ است. زیر واحدهای α و β، جایگاه‌های سرینی دارند که به وسیلهٔ پروتئین کیناز وابسته به cAMP فسفریله شده‌اند. زیر واحد δ به چهار Ca^2 متصل می‌شود و مشابه پروتئین متصل شونده به Ca^{2+}، کالمودولین، است. اتصال Ca^{2+}، جایگاه کاتالیتیک زیر واحد γ را فعال می‌کند، در حالی که مولکول به شکل دفسفریلهٔ b باقی می‌ماند. با این همه، شکل فسفریلهٔ a تنها در حضور غلظت بالای Ca^{2+} کاملاً فعال می‌شود.

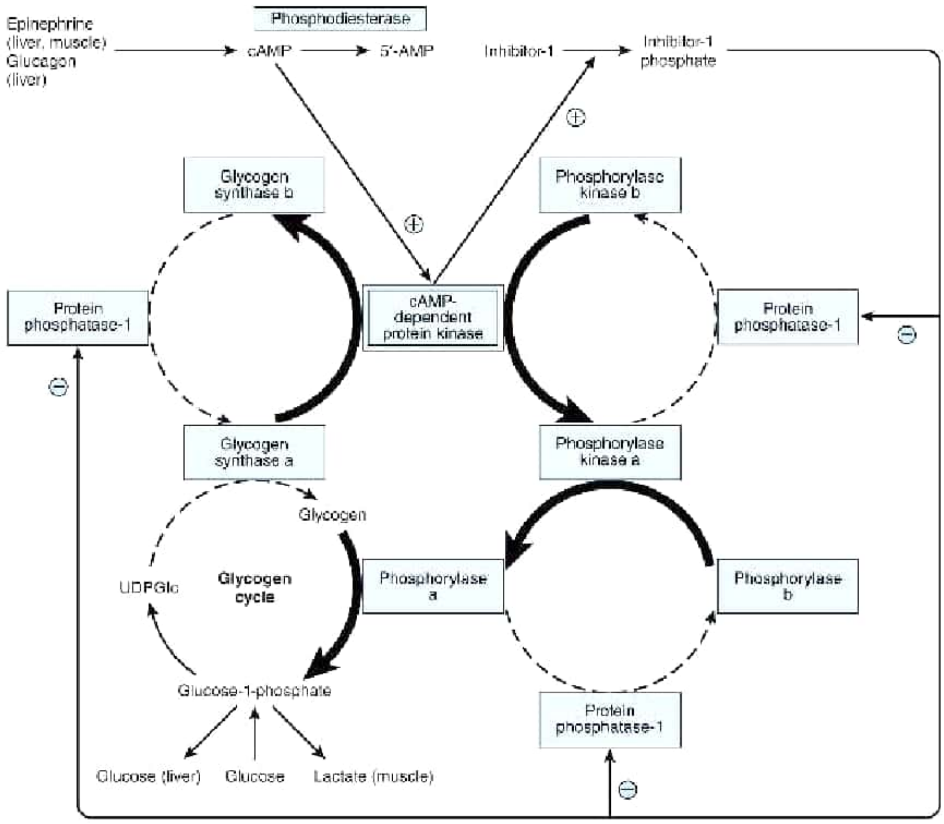


شکل ۱-۵. مسیر گلیکوژنز و گلیکوژنولیز در کبد. برای الحاق ۱ مول گلوکز به گلیکوژن، ۲ فسفات پرانرژی مورد استفاده قرار می‌گیرند. (+): تحریک، (-): مهار. انسولین سطح cAMP را تنها در صورتی کاهش می‌دهد که به‌وسیله گلوکاگون یا اپی‌نفرین بالا رفته باشد: یعنی با عمل آنها، آنتاگونیسم دارد. گلوکاگون در عضله قلب فعال است ولی در عضله اسکلتی فعالیتی ندارد. *: به‌نظر می‌رسد که گلوکاگون ترانسفراز و آنزیم شاخه‌شکن، دو عمل مجزای یک آنزیم واحد باشند.

پروتئین‌فسفاتاز-۱، فسفریلاز را غیرفعال می‌کند.

فسفریلاز a و فسفریلاز کیناز a، هر دو به‌وسیله پروتئین‌فسفاتاز-۱ غیرفعال می‌شوند. پروتئین‌فسفاتاز-۱، به‌وسیله پروتئینی به‌نام مهارکننده-۱ مهار می‌شود. این مهارکننده تنها پس از فسفریله‌شدن به‌وسیله پروتئین‌کیناز وابسته به cAMP فعال می‌شود. بنابراین cAMP هم

فعال‌کردن و هم مهار فسفریلاز را در کنترل خود دارد. انسولین، این اثر را از طریق مهار فعال‌شدن فسفریلاز b تقویت می‌کند. انسولین عمل فوق را به‌طور غیرمستقیم از طریق افزایش برداشت گلوکز که موجب بالابردن غلظت گلوکز ۶– فسفات می‌شود، انجام می‌دهد. گلوکز ۶– فسفات، مهارکننده قوی فسفریلاز کیناز است.



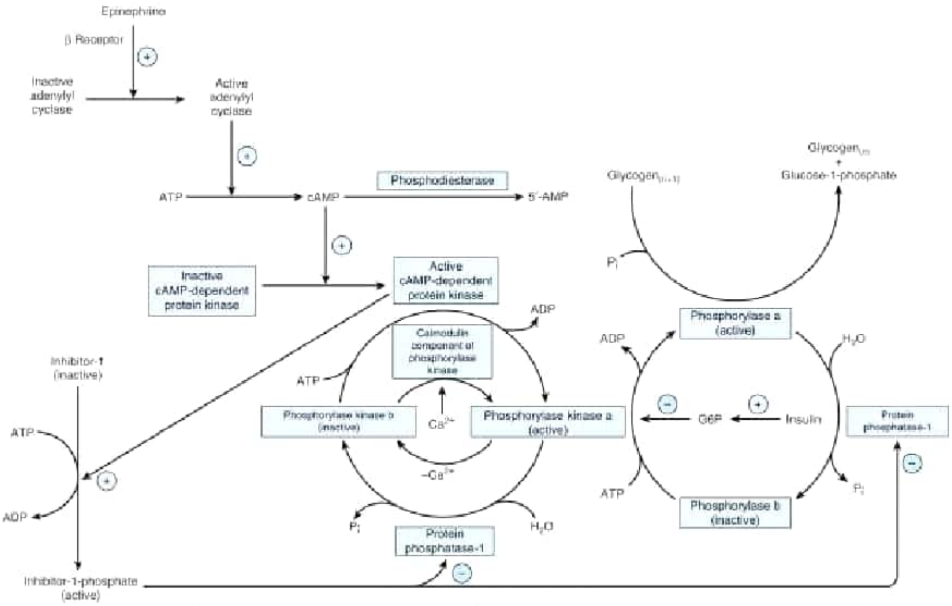
شکل ۲–۵. کنترل هماهنگ گلیکوژنولیز و گلیکوژنز به وسیله پروتئین کیناز وابسته به cAMP، واکنش‌هایی که به علت افزایش غلظت cAMP منجر به گلیکوژنولیز می‌شوند، با پیکان‌های ضخیم و واکنش‌هایی که بر اثر فعال شدن پروتئین فسفاتاز – ۱ مهار می‌شوند، با پیکان‌های خط چین، نشان داده شده‌اند. هنگامی که به علت فعالیت فسفودی استراز، غلظت cAMP پایین می‌آید، عکس این حالت اتفاق می‌افتد و گلیکوژنز انجام می‌شود.

فعالیت گلیکوژن سنتاز و فسفریلاز به‌طور متقابل تنظیم می‌شود.

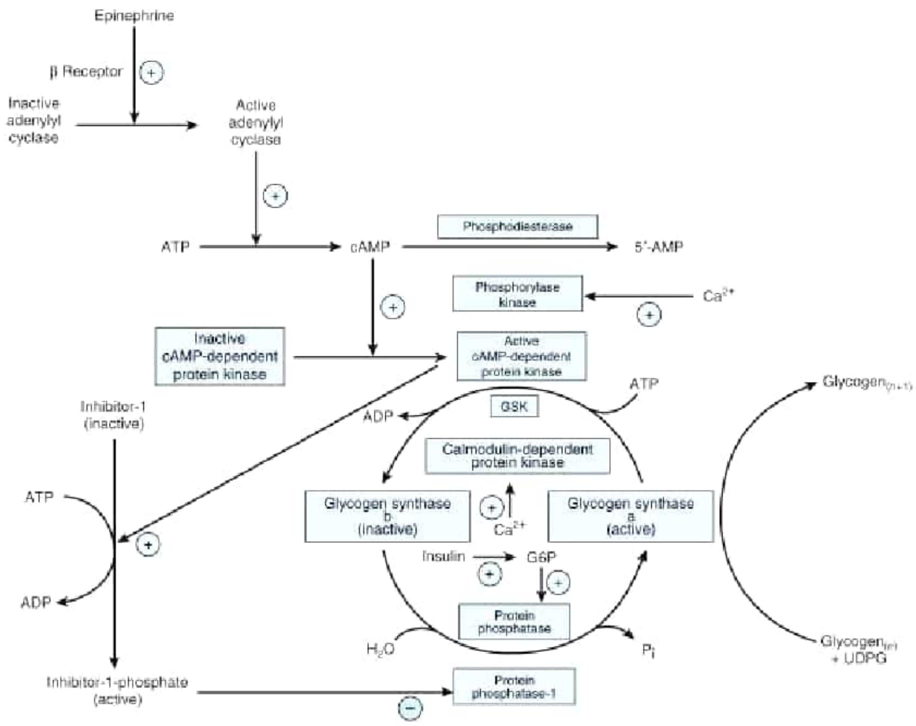
گلیکوژن سنتاز، همانند فسفریلاز به دو حالت فسفریله و یا غیرفسفریله وجود دارد. با وجود این، برخلاف فسفریلاز، شکل فعال آن، دفسفریله (گلیکوژن‌سنتاز a) است؛ و می‌تواند براثر فسفریله‌شدن واحد سرین به‌وسیله حداقل شش نوع پروتئین‌کیناز مختلف، به شکل غیرفعال گلیکوژن‌سنتاز b مبدل شود. دو عدد از پروتئین‌کینازها، وابسته به کالمودولین Ca^{2+}/ هستند (یکی از این دو، فسفریلازکیناز است). کیناز دیگر، پروتئین‌کیناز وابسته به cAMP است که همزمان با فعال‌شدن گلیکوژنولیز، باعث مهار سنتز گلیکوژن می‌شود که این امر از طریق فعالیت هورمونی با واسطه cAMP انجام می‌گیرد.

انسولین علاوه بر مهار گلیکوژنولیز از طریق افزایش غلظت داخل سلولی گلوکز ۶– فسفات، موجب سنتز گلیکوژن در عضله می‌شود. گلوکز ۶– فسفات،

دفسفریلاسیون و فعال‌سازی گلیکوژن‌سنتاز را تحریک می‌کند. به‌طور طبیعی، دفسفریلاسیون گلیکوژن سنتاز b به‌وسیله پروتئین‌فسفاتاز-۱ صورت می‌گیرد. آنزیم اخیر، تحت کنترل پروتئین‌کیناز وابسته به cAMP قرار دارد.



شکل ۳-۵. کنترل فسفریلاز در عضله، توالی آبشاری واکنش‌ها، پیام هورمونی را در هر مرحله تقویت می‌کند. (n = تعداد واحدهای گلوکز، G6P، گلوکز ۶- فسفات).



شکل ۴-۵. کنترل گلیکوژن سنتاز در عضله (n= تعداد واحدهای گلوکز). توالی آبشاری واکنش‌ها با تقویت هر مرحله، موجب می‌شود که مقادیر هورمونی در حد نانومول تغییرات زیادی در غلظت گلیکوژن پدید آورند. (GSK، گلیکوژن سنتاز کیناز -۳، -۴ و -۵، G6P، گلوکز ۶- فسفات).

جدول ۲-۵. بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن

نوع	نام	اختلال آنزیمی	تظاهرات بالینی
۰	ــــ	گلیکوژن سنتاز	هیپوگلیسمی، هیپرکتونمی، مرگ زودرس
I	بیماری فون‌ژیرکه (Von Gieke's Disease)	گلوکز -۶- فسفات	تجمع گلیکوژن در کبد و سلول‌های توبولار کلیوی، هیپوگلیسمی، اسیدمی لاکتیک، کتوز، هیپرلیپیدمی
II	بیماری پمپه (cpompe's Disease)	نقص ۴ ← ۱ → و ۶ → ۱ گلوکزیداز (اسید مالتاز لیزوزومی	تجمع گلیکوژن در لیزوزوم‌ها شروع زودرس در جوانی، همراه با هیپوتونی عضلانی، مرگ ناشی از نارسایی قلبی در سن ۲ سالگی، شروع زودرس در دوران بزرگسالی همراه با دیستروفی عضلانی
III	دکسترینوز لیمیت، بیماری فور بز یا کوری	فقدان آنزیم جداکننده شاخه	هیپوگلیسمی در حالت ناشتا، هپاتومگالی در دوران کودکی، تجمع پلی‌ساکاریدهای شاخه‌دار
IV	آمیلوپکتینوز، بیماری اندرسن	فقدان آنزیم شاخه‌ساز	هپاتواسپلنومگالی، تجمع پلی‌ساکاریدها با شاخه‌های جانبی معدود، مرگ ناشی از نارسایی قلبی یا کبدی در سال اول زندگی
V	نقص میوفسفریلاز، سندرم مک آردل	فقدان فسفریلاز عضلانی	عدم تحمل ورزش، بالا بودن غیرطبیعی گلیکوژن عضله (۲/۵ تا ۴ درصد)، کاهش شدید لاکتات خون پس از ورزش
VI	بیماری هرس (Hers' Disease)	فسفریلاز کبدی	هپاتومگالی، تجمع گلیکوژن در کبد، هیپوگلیسمی خفیف، اغلب پیش‌آگهی خوب است.
VII	بیماری تارویی (Taruui's Disease)	فسفوفروکتوکیناز عضله و اریتروسیت	تحمل ضعیف ورزش، بالا بودن غیرطبیعی گلیکوژن عضله (۲/۵ تا ۴ درصد)، کاهش شدید لاکتات خون پس از ورزش و همچنین آنمی همولیتیک
VIII		فسفریلاز کیناز کبدی	هپاتومگالی، تجمع گلیکوژن در کبد، هیپوگلیسمی خفیف، در اغلب موارد پیش‌آگهی خوب است.
IX	–	فسفریلاز کیناز کبد و عضله	هپاتومگالی، تجمع گلیکوژن در کبد و عضله، هیپوگلیسمی خفیف، در اغلب موارد پیش‌آگهی خوب است.
X	–	پروتئین کیناز A وابسته به cAMP	هپاتومگالی، تجمع گلیکوژن در کبد

مهم: در کبد و کلیه (اما نه در عضله) یک آنزیم اختصاصی به نام گلوکز ۶ ـ فسفاتاز وجود دارد که فسفات را در گلوکز ۶ ـ فسفات جدا می‌کند و گلوکز را قادر می‌سازد که از سلول به داخل خون منتشر شود.

cAMP (AMP حلقوی) با تحریک فعالیت فسفریلاز و مهار گلیکوژن سنتتاز، تنظیم گلیکوژنولیزو گلیکوژنز را هماهنگ می‌کند و انسولین از طریق کاهش سطح cAMP باعث مهار گلیکوژنولیز و تحریک گلیکوژنز می‌شود تمام این تأثیرات از طریق پروتئین کیناز وابسته به cAMP اعمال می‌شود.

سؤالات فصل پنجم

۱. سوبسترای آنزیم گلیکوژن سنتاز کدام‌یک از ترکیبات زیر است؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) گلوکز ۱– فسفات ب) گلوکز ۶– فسفات
ج) UDP – گلوکز د) UTP – گلوکز

۲. همه هورمون‌های زیر باعث گلیکوژنولیز کبدی می‌شوند به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) انسولین ب) کورتیزول
ج) اپی‌نفرین د) گلوکاگون

۳. کدام بیماری ذخیره گلیکوژن ناشی از فقدان آنزیم آلفا ۴→۱ گلوکوزیداز (اسید مالتاز) است؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) مک آردل ب) کوری
ج) پومپ د) فون ژیرکه

۴. در فقدان آنزیمی که پیوند بتا ۴→۱ را می‌شکند، تجزیه کدام‌یک از کربوهیدرات‌های زیر دچار مشکل می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) زنجیره‌های جانبی گلیکوژن
ب) سوکروز
ج) لاکتوز
د) دکسترین‌های محدود

۵. در نقص ژنتیکی گلوکز ۶– فسفاتاز (بیماری فون ژیرکه) علت افزایش اسید اوریک چیست؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) افزایش لاکتات و گلوکز در خون
ب) افزایش لاکتات خون و ریبوز ۵ – فسفات در کبد
ج) افزایش PRPP در کبد و کاهش سنتز پورین‌ها
د) کاهش PRPP در کبد و افزایش سنتز پورین‌ها

۶. بیماری ذخیره گلیکوژن نوع صفر، نتیجه نقص فعالیت کدام آنزیم است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) گلوکز ۶ – فسفاتاز ب) گلیکوژن سنتاز
ج) فسفریلاز عضلانی د) فسفریلاز کبدی

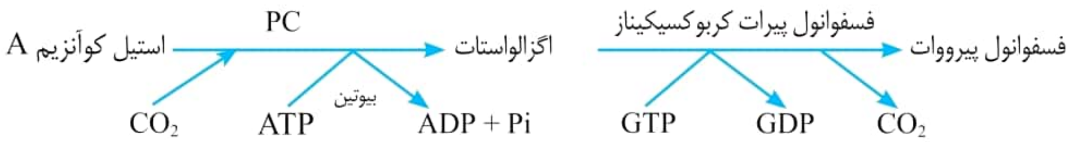
پاسخ‌نامه فصل پنجم

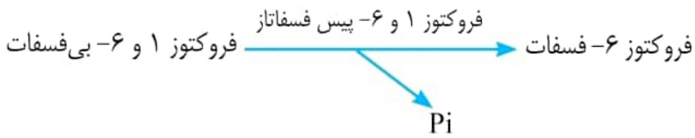
سؤال	الف	ب	ج	د
۱			■	
۲	■			
۳			■	
۴			■	
۵		■		
۶		■		

فصل ۶

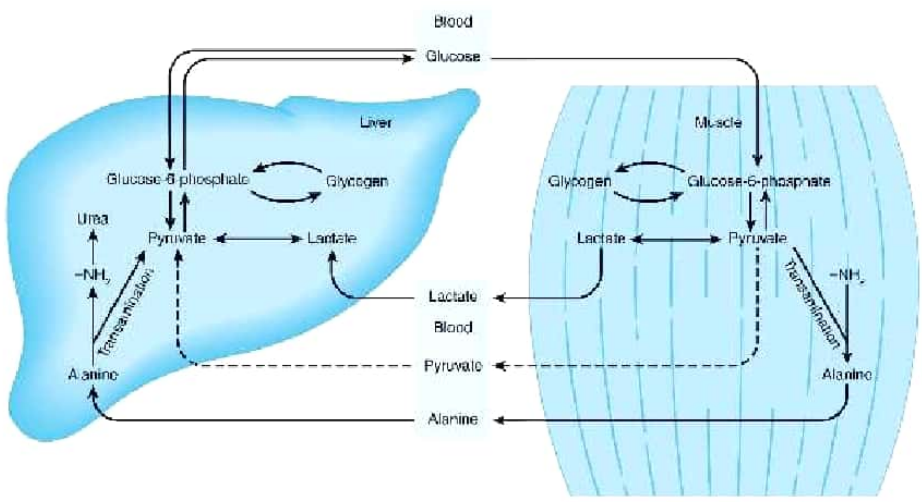
گلوکونئوژنز و کنترل گلوکز خون

گلوکونئوژنز شامل تمام مسیرهایی است که سبب تبدیل مواد غیرکربوهیدرات به گلوکز و گلیکوژن می‌شود. سوبستراهای اصلی گلوکونئوژنز شامل: اسیدهای آمینه، گلیکوژن، لاکتات، گلیسرول و پروپیونات هستند. کبد و کلیه بافت‌های اصلی انجام گلوکونئوژنز است. گلوکونئوژنز شامل گلیکولیز، چرخه اسید سیتریک و چند واکنش خاص است. در واقع گلوکونئوژنز و گلیکولیز یک مسیر در دو جهت مختلف هستند؛ اما سه واکنش غیر متوالی که به‌وسیله هگزوکیناز، فسفرفروکتوکیناز و پیروات کیناز کاتالیز می‌شوند، از معکوس‌شدن ساده گلیکولیز برای تولید گلوکز جلوگیری می‌کنند برای انجام ۳ واکنش غیرمتوالی از آنزیم‌های زیر استفاده می‌شود:

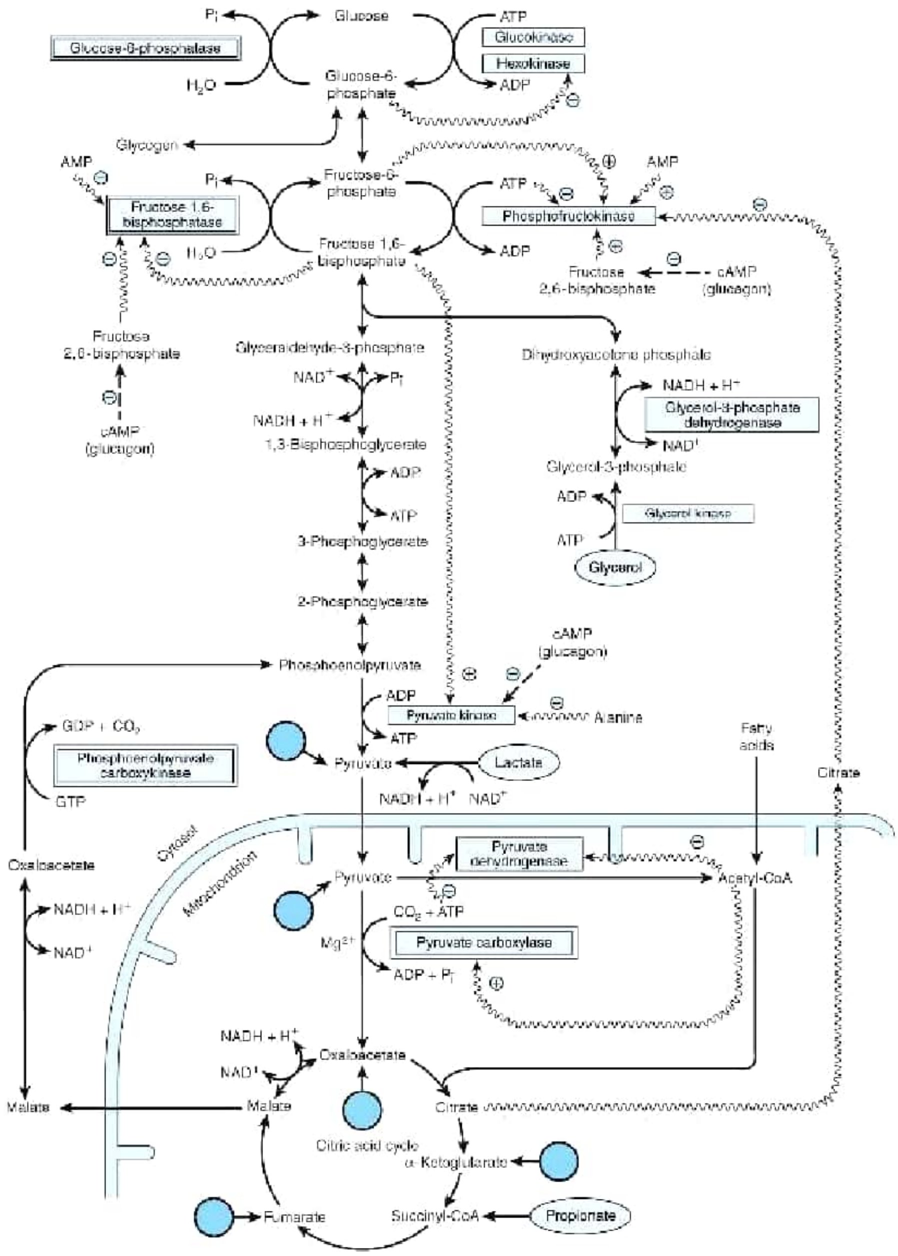
۱)


۲)


۳)

شکل ۱-۶. چرخه اسید لاکتیک (کوری) و چرخه گلوکز-آلانین



شکل ۲-۶. مسیرهای اصلی و تنظیم گلوکونئوژنز و گلیکولیز در کبد. نقاط ورودی اسیدهای آمینه گلوکوژنیک پس از ترانس آمیناسیون، با پیکان‌هایی که از دوایر خارج شده‌اند، مشخص شده‌اند. آنزیم‌های کلیدی گلوکونئوژنیک در مستطیل‌هایی با دو حاشیه قرار گرفته‌اند. ATP مورد نیاز برای گلوکونئوژنز، از اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند تامین می‌شود. پروپیونات، تنها در نشخوارکنندگان حائز اهمیت است. پیکان‌های موجدار تأثیرات آلوستریک را مشخص می‌کنند؛ پیکان‌های خط چین تغییر کووالانسی از طریق فسفریلاسیون برگشت پذیر را مشخص می‌کنند. غلظت‌های بالای آلانین، از طریق مهار گلیکولیز در مرحله پیرووات کیناز، به عنوان «پیام گلوکونئوژنیک» عمل می‌کنند.

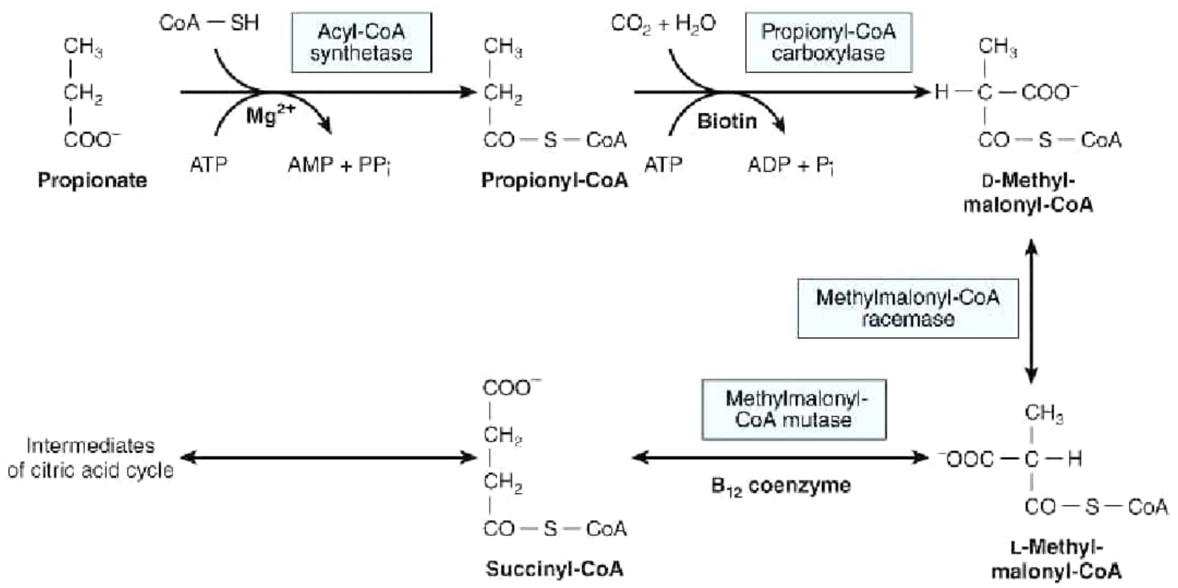
گلوکز خون از غذا، گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز حاصل می‌شود؛ بنابراین لاکتات که از طریق گلیکولیز در عضله اسکلتی و نیز به وسیله اریتروسیت‌ها ساخته می‌شود، به کبد و کلیه منتقل می‌شود، تا در آنجا مجدداً به گلوکز تبدیل شود. این گلوکز، بار دیگر از طریق جریان خون برای اکسیداسیون در اختیار بافت‌ها قرار می‌گیرد این فرآیند، چرخه کوری یا اسید لاکتیک نام دارد.

همچنین از میان اسیدآمینه‌هایی که در زمان گرسنگی از عضله به کبد منتقل می‌شود، میزان آلانین از همه بیشتر است. چرخه گلوکز ـ آلانین شامل انتقال گلوکز از کبد به عضله همراه با تشکیل پیروات و به دنبال آن، ترنس آمیناسیون به پیروات و تبدیل آن به آلانین و سپس انتقال آلانین به کبد و در پی آن، تبدیل مجدد به گلوکز از طریق گلوکونئوژنز است نتیجه این چرخه انتقال نیتروژن گروه آمین و از عضله به کبد و انتقال انرژی آزاد از کبد به عضله است.

پروپیونات از طریق چرخه اسیدسیتریک به مسیر اصلی گلوکونئوژنیک وارد می‌شود.

پیروپیونات به‌وسیله یک اسیل CoA– سنتتاز مناسب و به‌وسیلهٔ ATP و CoA فعال می‌شود. محصول این واکنش (پروپیونیل–CoA) طی یک واکنش که کاتالیزور آن پروپونیل–CoA کربوکسیلاز است، D–متیل مالونیل – CoA را به وجود می‌آورد. این واکنش به ویتامین بیوتین به عنوان کوآنزیم نیاز دارد. D– متیل مالونیل CoA– به وسیله آنزیم متیل‌مالونیل راسماز، به متیل مالونیل CoA تبدیل می‌شود که بعد از ایزومراسیون به‌وسیله متیل‌مالونیل CoA، به سوکسینیل CoA– تبدیل می‌شود. واکنش اخیر به ویتامین B_{12} به عنوان کوآنزیم نیاز دارد. کمبود ویتامین B_{12} در انسان‌ها و جانوران موجب دفع مقادیر زیادی متیل مالونات می‌شود (متیل مالونیک اسیدوری).

اسیدهای چرب C_{15} و C_{17}، مختص چربی‌های جوندگان هستند. اسیدهای چرب با تعداد کربن منفرد که در رژیم غذایی وجود دارند، بعد از اکسیداسیون به پروپیونات تبدیل می‌شوند که این پروپیونات سوبسترای گلوکونئوژنز در کبد انسان است.



شکل ۳-۶. متابولیسم پروپیونات

گلیسرول، متعاقب لیپولیز از بافت چربی آزاد می‌شود و فقط بافت‌هایی که دارای آنزیم فعال‌کننده مربوطه، یعنی گلیسرول‌کیناز باشند، قادر به استفاده از آن هستند. این آنزیم به ATP نیاز دارد و در کبد، کلیه و بافت‌های دیگر دیده می‌شود. گلیسرول ۳- فسفات می‌تواند در حضور گلیسرول ۳- فسفات دهیدروژناز؛ به وسیلهٔ NAD^+ به دی‌هیدروکسی استون فسفات، اکسید شود.

در میتوکندری آنزیمی به نام پیرووات کربوکسیلاز وجود دارد که کربوکسیلاسیون پیرووات و تبدیل آن به اگزالواستات را کاتالیز می‌کند. این واکنش نیاز به ATP داشته، ویتامین بیوتین، به عنوان کوفاکتور در آن حضور دارد. وظیفه بیوتین، متصل‌کردن CO_2 متعلق به بیکربنات به آنزیم مذکور، قبل از اضافه شدن آن به پیرووات است. آنزیم دیگری به نام فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز، کاتالیزور تبدیل اگزالواستات به فسفوانول پیرووات است. این واکنش به فسفات پرانرژی به صورت GTP یا ITP نیاز دارد و در جریان آن اگزالواستات دکربوکسیله و فسفریله می‌شود. به این ترتیب واکنشی از گلیکولیز که به وسیله پیرووات کیناز، کاتالیز می‌شود، طی دو واکنش گرماگیر فوق معکوس می‌شود.

اگزالواستات از خلال غشای داخلی میتوکندری منتشر نمی‌شود. راه‌حل این مشکل، تبدیل شدن به مالات است، که مالات می‌تواند به سیتوزول منتقل شود و سپس به وسیلهٔ مالات دهیدروژناز خارج میتوکندریایی مجدداً به اگزالواستات تبدیل شود. در انسان، خوکچه هندی و گاو، این آنزیم به نسبت مساوی بین میتوکندری و سیتوزول تقسیم شده است.

منبع اصلی GTP برای فسفوانول کربوکسی کیناز داخلی میتوکندری، از واکنش سوکسینیل کوآنزیم A سنتتاز فراهم می‌شود که این امر باعث ایجاد یک اتصال و محدودیت بین فعالیت چرخهٔ اسید سیتریک و میزان خارج شدن اگزالواستات از گلوکونئوژنز می‌شود.

برای معکوس‌شدن روند گلیکولیز، لازم است که فروکتوز ۱، ۶- بیس‌فسفات به فروکتوز ۶- فسفات تبدیل شود، کاتالیزور این واکنش یک آنزیم اختصاصی به نام فروکتوز-۱، ۶-فسفاتاز است. این آنزیم از نقطه‌نظر دیگری نیز یک آنزیم کلیدی به شمار می‌آید. زیرا وجود آن در بافت، تعیین‌کننده قابلیت آن بافت برای سنتز گلیکوژن از تریوزفسفات‌ها (علاوه بر پیرووات) است. این آنزیم در کبد و کلیه وجود دارد و حضور آن در عضله مخطط نیز به اثبات رسیده است، اما در عضله قلب و عضله صاف وجود ندارد.

تغییرات کووالانسی به وسیله فسفریلاسیون برگشت‌پذیر روند سریعی دارد.

گلوکاگون و به میزان کمتر اپی‌نفرین، (دو هورمونی که به کاهش قند خون پاسخ می‌دهند)، با افزایش غلظت cAMP موجب مهار گلیکولیز و تحریک گلوکونئوژنز می‌شوند. این مر به نوبه خود پروتئین کیناز وابسته به cAMP را فعال می‌کند و از این راه موجب فسفریلاسیون و غیرفعال شدن پیرووات کیناز می‌شود. این دو هورمون بر غلظت فروکتوز ۲، ۶- بیس‌فسفات و در نتیجه گلیکولیز و گلوکونئوژنز نیز تأثیر می‌گذارند. آنزیم دیگری که تحت کنترل پس نورد (feed back) قرار دارد، فسفوفروکتوکیناز (فسفوفروکتوکیناز-۱) است. این آنزیم در تنظیم گلیکولیز نقش اساسی دارد. فسفوفروکتوکیناز -۱ به وسیلهٔ سیترات و ATP مهار و به وسیلهٔ AMP فعال می‌شود. AMP به عنوان شاخص وضعیت انرژی سلول عمل می‌کند. وجود آدنیلیل‌کیناز در کبد و بسیاری از بافت‌های دیگر موجب تعادل سریع واکنش زیر می‌شود:

$$ATP + AMP \leftrightarrow 2\ ADP$$

در نتیجه هنگامی که ATP در فرآیندهایی انرژی خواه، که موجب تشکیل ADP می‌شود، مورد استفاده قرار می‌گیرد، AMP افزایش پیدا می‌کند. از آنجایی که ATP، در حالت تعادل ممکن است ۵۰ برابر AMP باشد، یک کاهش جزئی در ATP، مقدار AMP را چندین برابر افزایش خواهد داد. در نتیجه، تغییرات قابل ملاحظه AMP به عنوان تقویت‌کننده متابولیک تغییرات کوچک ATP عمل می‌کند. این مکانیسم موجب می‌شود که فعالیت

فسفوفروکتوکیناز –۱، حتی به تغییرات اندک وضعیت انرژی سلول بسیار حساس باشد و مقدار کربوهیدراتی را که تحت تأثیر گلیکولیز قرار می‌گیرد، پیش از ورود به چرخهٔ اسید سیتریک، کنترل کند. افزایش AMP، می‌تواند علت افزایش گلیکولیز در جریان هیپوکسی (زمانی که ATP کاهش پیدا می‌کند) را نیز مشخص کند. همزمان با تغییرات فوق، AMP با فعال کردن فسفریلاسیون، گلیکوژنولیز را افزایش می‌دهد. مهار فسفوفروکتوکیناز –۱ به وسیلهٔ سیترات و ATP، توجیه دیگری برای اثر مهاری اکسیداسیون اسید چرب براکسیداسیون گلوکز است. اثر پاستور، اثر مهاری اکسیداسیون هوازی (از طریق چرخهٔ اسید سیتریک)، بر تجزیهٔ بی‌هوازی گلوکز است. یکی از نتایج مهار فسفوفروکتوکیناز– ۱، تجمع گلوکز ۶– فسفات است، که به نوبهٔ خود از طریق مهار آلوستریک هگزوکیناز، برداشت بیشتر گلوکز در بافت‌های خارج کبدی را مهار می‌کند.

جدول ۱-۶. آنزیم‌های تنظیمی و سازگار شونده در ارتباط با متابولیسم کربوهیدرات‌ها

	فعالیت در: تغذیه با کربوهیدرات	فعالیت در: گرسنگی و دیابت	القا کننده	سرکوب کننده	فعال کننده	مهار کننده
آنزیم‌های گلیکوژنز، گلیکولیز و اکسیداسیون پیرووات						
سیستم گلیکوژن سنتاز هگزوکیناز	↑	↓	انسولین		انسولین، گلوکز ۶– فسفات	گلوکوگون (cAMP) فسفریلاز، گلیکوژن گلوکز ۶– فسفات
گلوکوکیناز و هگزوکیناز	↑	↓	انسولین	گلوکاگون (cAMP)		
فسفرفروکتوکیناز–۱	↑	↓	انسولین	گلوکاگون (cAMP)	AMP، فروکتوز ۶– فسفات، Pi، فروکتوز ۲، ۶–بیس‌فسفات	سیترات (اسیدهای چرب، اجسام کتونی)، ATP، گلوکاگون (cAMP)
پیرووات کیناز	↑	↓	انسولین، فروکتوز	گلوکاگون (cAMP)	فروکتوز ۱، ۶– بیس فسفات، انسولین	(ATP، آلانین، گلوکاگون (cAMP)، اپی‌نفرین)
پیرووات دهیدروژناز	↑	↓			CoA ،NAD+ ADP ،انسولین پیرووات	استیل – CoA، ATP،NADH، (اسیدهای چرب، اجسام کتونی)

ادامه جدول ۱-۶.

	فعالیت در		القا کننده	سرکوب کننده	فعال‌کننده	مهارکننده
	تغذیه با کربوهیدرات	گرسنگی و دیابت				
آنزیم‌های گلوکونئوژنز						
پیرووات کربوکسیلاز	↓	↑	گلوکوکورتیکوئیدها، گلوکاگون، اپی‌نفرین (cAMP)	انسولین	استیل –CoA	ADP
فسفوانسول پیرووات کربوکسی کیناز	↓	↑	گلوکوکورتیکوئیدها، گلوکاگون،اپی‌نفرین (cAMP)	انسولین	گلوکاگون	
فروکتوز -۱، ۶- بیس فسفاتاز	↓	↑	گلوکوکورتیکوئیدها، گلوکاگون،اپی‌نفرین (cAMP)	انسولین	گلوکاگون (cAMP)	AMP، فروکتوز ۱و ۶ بیس‌فسفات، فروکتوز ۲، ۶- بیس‌فسفات
گلوکز ۶- فسفاتاز	↓	↑	گلوکاگون، اپی‌نفرین (cAMP)، گلوکوکورتیکوئیدها	انسولین	گلوکاگون (cAMP)	فروکتوز ۲، ۶- بیس‌فسفات، فروکتوز ۱ و ۶ بیس‌فسفات،AMP

فروکتوز ۲، ۶- بیس فسفات، نقش منحصر به فردی در تنظیم گلیکولیز و گلوکونئوژنز در کبد بر عهده دارد.

قوی‌ترین عامل آلوستریک مثبت در مورد فسفوفروکتو کیناز و قوی‌ترین مهارکنندهٔ فروکتوز-۱، ۶- بیس‌فسفاتاز درکبد، فروکتوز ۲، ۶- بیس‌فسفات است. این آنزیم اثر مهاری ATP بر فسفوفروکتوکیناز -۱ را تخفیف و میل ترکیبی با فروکتوز ۶- فسفات را افزایش می‌دهد. همچنین از طریق افزایش Km برای فروکتوز ۱، ۶- بیس‌فسفات، فروکتوز-۱، ۶- بیس‌فسفاتاز را مهار می‌کند.

غلظت این آنزیم تحت کنترل سوبسترا (آلوستریک) و هورمونی (تغییر کووالانسی) است.

فروکتوز ۲، ۶- بیس فسفات از طریق فسفریلاسیون فروکتوز ۶- فسفات به وسیلهٔ فسفوفروکتوکیناز -۲ ساخته می‌شود. همین آنزیم، مسئول شکسته شدن فروکتوز ۲، ۶- بیس فسفات نیز است. این آنزیم دوکاره[1] تحت کنترل آلوستریک فروکتوز ۶- فسفات قرار دارد.

1. Bifunctional enzyme

زمانـی که غلظت فروکتوز ۶- فسـفات به علـت فراوانی گلوکـز بـالا مـی‌رود (یعنـی در هنـگام سـیری)، غلظـت فروکتـوز۲، ۶-بیـس فسـفاتاز بالا مـی‌رود کـه از طریق فعـال نمـودن فسـفوفروکتوکیناز -۱ و مهـار فروکتوز ۱، ۶- بیـس فسـفاتاز، گلیکولیـز را تحریـک می‌نمایـد. از طـرف دیگـر، بـه دنبـال کاهـش گلوکـز، گلوکاگـون از طریـق تولید cAMP، پروتئین کیناز وابسـته به cAMP را فعـال می‌کنـد و ایـن آنزیـم از طریق فسفریلاسـیون، فسـفوفروکتوکیناز -۲ را غیرفعـال و فروکتـوز -۲، ۶- بیـس فسـفاتاز را فعـال می‌کنـد.

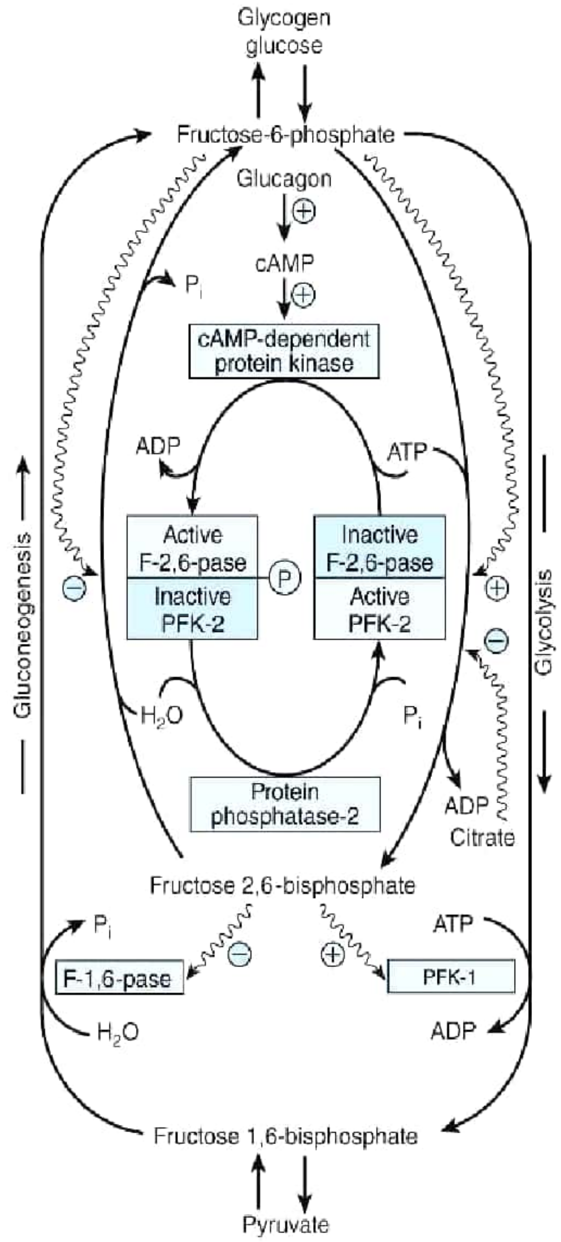
بنابراین، با کاهش غلظت فروکتوز ۲، ۶- بیس‌فسفات، فسفوفروکتوکیناز-۱ غیرفعال‌وفروکتوز-۱،۶-بیس‌فسفاتاز فعال می‌شود؛ مجموعهٔ این تغییرات موجب تحریک گلوکـزنئوژنز می‌شود. این مکانیسم همچنین مـوجب می‌شود که تحـریک گلیکوژنـولیز به وسیله گلوکاگون در کبد، به آزاد شدن گلوکز (ولی نه گلیکولیز) منجر شود.

گلوکوکیناز در تنظیم قندخون پس از صرف غذا حائز اهمیت است.

هگزوکیناز، Km پائینی برای گلوکز دارد و در کبد در حد اشباع وجود دارد و در تمام شرایط طبیعی با سرعت ثابتی فعالیت دارد.

بـا فراتر رفتن غلظت گلوکز از محدودهٔ فیزیـولـوژیک، فعالیـت گلوکوکینـاز- کـه بـه نسـبت بـه هگزوکینـاز Km بیشـتری (میـل ترکیبی کمتـری) برای گلوکـز دارد، افزایـش پیـدا می‌کنـد و بـه نظر می‌رسـد کـه در صورت وجـود غلظت‌هـای بالاتـر گلوکز که پس از صـرف غذای غنـی از کربوهیـدرات در وریـد باب کبدی دیده می‌شـود، ایـن آنزیـم اختصاصاً باعث برداشـت گلوکز بـه داخل کبد می‌شـود.

در کبـد نشـخوارکنندگان که میزان ورود گلوکـز از رودهٔ آنهـا بـه گـردش خون بـاب کم اسـت، ایـن آنزیـم وجود ندارد.



شکل ۴-۶. کنترل گلیکولیز و گلوکونئوژنز در کبد به وسیله فروکتوز ۲، ۶- بیس‌فسفات و آنزیم دوکاره 6-Pase، PFK-2 / F-2، (۶- فسفوفروکتوز- ۲- کیناز/ فروکتوز ۲، -۶ بیس‌فسفاتاز). (PFK-1: فسفوفروکتوکیناز-۱ [۶- فسفوفروکتو-۱- کیناز]؛ F-1 , 6-pase: فروکتوز - ۶، ۱- بیس فسفاتاز. پیکان‌های موج‌دار مشخص‌کننده تاثیرات آلوستریک هستند.

هیپوگلیسمی ممکن است حین حاملگی و در نوزاد ایجاد شود.

حین حاملگی مصرف گلوکز جنین افزایش پیدا می‌کند و خطر بروز هیپرگلیسمی در مادر و احتمالاً جنین وجود دارد (به‌ویژه در فواصل طولانی بین وعده‌های غذایی و همچنین در شب).

علاوه بر این، نوزاد نارس و دارای وزن کم به هنگام تولد، نسبت به بروز هیپوگلیسمی مستعدترند، زیرا میزان بافت چربی لازم برای تولید اسیدهای چرب آزاد در آنها کم است. ممکن است که آنزیم‌های گلونئوژنز در این زمان، کاملاً قادر به فعالیت نباشند و این فرآیند، برای تأمین انرژی به منبعی از اسیدهای چرب آزاد نیاز دارد. گلیسرول، که به طور طبیعی از بافت چربی آزاد می‌شود، به میزان کمتری برای گلوکونئوژنز در دسترس است.

جدول ۲-۶. مواد ناقل گلوکز

	محل بافت	عمل
مواد ناقل تسریع کننده دو جهتی		
GLUT 1	مغز، کلیه، کولون، جفت، اریتروسیت	براشت گلوکز
GLUT 2	کبد، سلول B پانکراسی، روده کوچک، کلیه	برداشت و آزادسازی سریع گلوکز
GLUT 3	مغز، کلیه، جفت	برداشت گلوکز
GLUT 4	عضله قلبی و اسکلتی، بافت چربی	برداشت گلوکز با القای انسولین
GLUT 5	روده کوچک	جذب گلوکز
ماده ناقل یک جهتی وابسته به سدیم		
SGLT1	روده کوچک و کلیه	برداشت فعال گلوکز از لومن روده کوچک و بازجذب گلوکز در توبول پروگزیمال کلیه در خلاف جهت گرادیان غلظتی

جدول ۳-۶. پاسخ‌های بافت به انسولین و گلوکاگون

	کبد	بافت چربی	عضله
افزایش ناشی از انسولین	سنتز اسیدهای چرب سنتز گلیکوژن سنتز پروتئین	برداشت گلوکز سنتز اسیدهای چرب	برداشت گلوکز سنتز گلیکوژن سنتز پروتئین
کاهش ناشی از انسولین	کتوژنز گلوکونئوژنز	لیپولیز	
افزایش ناشی از گلوکاگون	گلیکوژنولیز گلوکونئوژنز کتوژنز	لیپولیز	

سؤالات فصل ششم

۱. پس از صرف یک صبحانه کامل، تمام موارد زیر قابل انتظار است به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) افزایش گلیکوژنولیز

ب) افزایش سنتز پروتئین

ج) کاهش فعالیت پیرووات کربوکسیلاز

د) کاهش فعالیت فسفو انول پیرووات کربوکسی کیناز

۲. همه ترکیبات در انسان سوبسترای گلوکونئوژنز محسوب می‌شوند به‌جز؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) پیرووات ب) لاکتات

ج) گلیسرول د) پالمیتات

۳. در بیماری که دچار نقص آنزیم پیرووات کربوکسیلاز است، تولید کدام‌یک از ترکیبات زیر مختل می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) استیل COA ب) لاکتات

ج) اگزالو استات د) استواستات

۴. کدام‌یک از ترکیبات زیر سوبسترای گلوکونئوژنز نیست؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) استیل COA ب) آسپارتیک اسید

ج) گلیسرول د) لاکتات

۵. کدام آنزیم در هر دو مسیر گلیکولیز و گلوکونئوژنز فعالیت دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) آلدولاز

ب) پیرووات کیناز

ج) گلوکوکیناز

د) گلوکز ۶ – فسفاتاز

۶. با وجود این‌که نمی‌توان از استیل COA، گلوکز تولید کرد. چرا وجود این ماده برای گلوکونئوژنز ضرورت دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) فعال کردن پیرووات کربوکسیلاز

ب) فعال کردن پیرووات دهیدروژناز

ج) مهار کردن فسفو انول پیرووات کربوکسی کیناز

د) فعال کردن پیرووات کیناز

۷. در گرسنگی فعالیت کدام‌یک افزایش می‌یابد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) پیرووات دهیدروژناز

ب) پیرووات کیناز

ج) فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز

د) فسفوفروکتو کیناز ۲

پاسخ‌نامه فصل ششم

سؤال	الف	ب	ج	د
۱	■	□	□	□
۲	□	□	□	■
۳	□	□	■	□
۴	■	□	□	□
۵	■	□	□	□
۶	■	□	□	□
۷	□	□	■	□

فصل ۷

مسیر پنتوز فسفات و سایر مسیرهای متابولیسم کربوهیدرات‌ها

مسیر پنتوزفسفات، راهی آلترناتیو برای متابولیسم گلوکز است این مسیر، ATP تولید نمی‌کند، ولی دو عمل مهم انجام می‌دهد:

۱) تولید NADPH برای بیوسنتز اسید چرب و استروئیدها
۲) سنتز ریبوز برای بیوسنتز نوکلئوتید و اسید نوکلئیک

- واکنش‌های مسیر پنتوز فسفات در سیتوزول انجام می‌شوند و در مرحله اکسیداتیو (برگشت‌ناپذیر)، NADPH تولید می‌شود و در مرحله غیراکسیداتیو برگشت‌پذیر، پیش‌سازهای ریبوز تولید می‌شود.
- مسیر پنتوز فسفات یا شنت هگزوز مونوفسفات در کبد، بافت چربی، قشر غده فوق کلیه، تیروئید، اریتروسیت‌ها، بیضه و غده پستانی ترشح‌کننده شیر فعال است اما در غده پستانی که شیر ترشح نمی‌کند و در عضله اسکلتی از فعالیت اندکی برخوردار است. در تمام بافت‌هایی که این مسیر در آنها فعال است، در سنتز مواد احیاءکننده مانند: سنتز اسیدهای چرب، استروئیدها، سنتز اسیدهای آمینه از طریق گلوتامات دهیدروژناز یا گلوتاتیون احیاءشده از NADPH استفاده می‌کنند.

مسیر پنتوز فسفات NADP و ریبوز فسفات می‌سازد.

مسیر پنتوز فسفات (شنت هگزوز منوفسفات)، از گلیکولیز پیچیده‌تر است. از سه مولکول گلوکز ۶- فسفات، سه مولکول CO_2 و سه قند ۵ کربنی تولید می‌شود. سه مولکول اخیر، مجدداً آرایش پیدا می‌کنند و دو مولکول گلوکز ۶- فسفات و یک مولکول واسطه گلیکولیتیک به نام گلیسرآلدئید ۳- فسفات را به وجود می‌آورند. از آنجایی که دو مولکول گلیسرآلدئید ۳- فسفات می‌توانند مجدداً گلوکز ۶- فسفات را ایجاد کنند، این مسیر می‌تواند گلوکز را به طور کامل اکسید کند.

همانند گلیکولیز، آنزیم‌های مسیر پنتوز فسفات در سیتوزول قرار دارند ولی اکسیداسیون از طریق دهیدروژناسیون انجام می‌شود؛ آن هم با استفاده از $NADP^+$، نه NAD^+، به عنوان پذیرندهٔ هیدروژن.

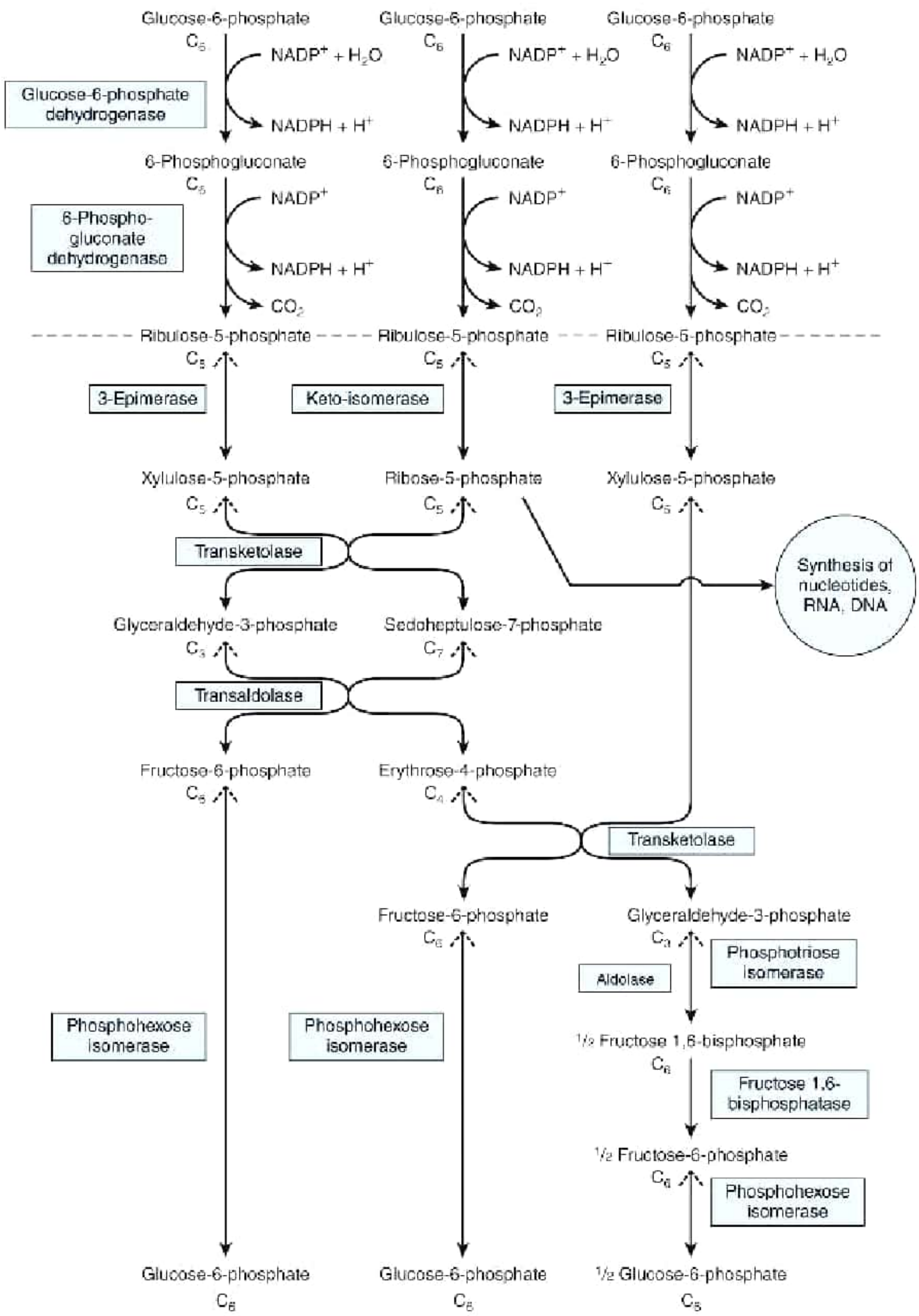
واکنش‌های متوالی این مسیر را می‌توان به دو مرحله تقسیم کرد:

- اول مرحلهٔ اکسیداتیو برگشت‌ناپذیر.
- دوم مرحلهٔ غیراکسیداتیو برگشت‌پذیر.

در مرحله اول با دهیدروژناسیون و دکربوکسیلاسیون گلوکز ۶- فسفات، یک پنتوز به نام ریبولوز ۵- فسفات تولید می‌شود. در مرحلهٔ دوم، از طریق یک سری از واکنش‌هایی که عمدتاً به وسیله دو آنزیم صورت می‌گیرند. (ترانس کتولاز و ترانس آلدولاز)، ریبولوز ۵- فسفات مجدداً به گلوکز ۶- فسفات تبدیل می‌شود.

در مرحلهٔ اکسیداتیو NADPH تولید می‌شود

دهیدروژناسیون گلوکز ۶- به ۶- فسفوگلوکونات، از طریق تشکیل ۶- فسفوگلوکونولاکتون صورت می‌گیرد. کاتالیزور این واکنش، گلوکز- ۶- فسفات دهیدروژناز (یک آنزیم وابسته به NADP) است. هیدرولیز ۶- فسفوگلوکونولاکتون به وسیلهٔ آنزیم گلوکونولاکتون هیدرولاز انجام می‌شود. کاتالیزور مرحلهٔ اکسیداتیو دوم، ۶- فسفوگلوکونات دهیدروژناز است. این مرحله نیز به $NADP^+$ به عنوان پذیرندهٔ هیدورژن نیاز دارد و باعث دکربوکسیلاسیون می‌شود و یک کتوپنتوز (ریبولوز ۵- فسفات) ایجاد می‌نماید.



شکل ۱-۷. نمودار گردشی مسیر پنتوز فسفات و ارتباطات آن با مسیر گلیکولیز. مسیر کامل، همان‌گونه که قبلا اشاره شد، از سه چرخه متصل به هم تشکیل شده است که در آنها گلوکز ٦- فسفات، هم سوبسترا و هم محصول نهایی است. واکنش‌های بالای خط چین برگشت‌ناپذیرند. در حالی که تمامی واکنش‌های زیر آن خط، به آسانی برگشت‌پذیر هستند. (به جز واکنشی که کاتالیزور آن فروکتوز – ۱، ٦- بیس فسفاتاز است).

در مرحله غیراکسیداتیو، پیش‌سازهای ریبوز تولید می‌شوند.

در این مرحله ریبولوز ۵- فسفات به عنوان سوبسترای دو آنزیم مختلف عمل می‌کند. ریبولوز ۵- فسفات ۳- اپیمراز، شکل‌گیری[1] ساختمان مولکول را حول کربن ۳ عوض میکند و گزیلولوز ۵- فسفات (یک کتوپنتوز دیگر) را به‌وجود می‌آورد. ریبوز ۵- فسفات کتوایزومراز، ریبولوز ۵- فسفات را به آلدوپنتوز مربوطه، ریبوز ۵-فسفات تبدیل می‌کند. مادهٔ اخیر، در ساخت نوکلئوتید و اسید نوکلئیک مورد استفاده قرار می‌گیرد.

ترانس کتولاز، یک واحد دو کربنی متشکل از کربن‌های ۱ و ۲ از یک کتوز را به کربن آلدئیدی یک قند آلدوز منتقل می‌کند. آنزیم اخیر، از این راه موجب تبدیل یک قندکتوز به یک آلدوز با دو کربن کمتر می‌شود و همزمان با این تبدیل، یک قند آلدوز را به یک کتوز با دو کربن بیشتر مبدل می‌سازد. این واکنش به تیامین دی‌فسفات (ویتامین B_1)، به‌عنوان کوآنزیم و همچنین به یون‌های Mg^{2+} نیاز دارد. در نتیجه، ترانس کتولاز با انتقال واحد دو کربنی از گزیلولوز ۵- فسفات به ریبوز ۵- فسفات، موجب تولید کتوز ۷کربنی سدوهپتولوز ۷- فسفات و آلدوز گلیسرآلدئید ۳- فسفات می‌شود. سپس این دو محصول وارد واکنش دیگری به نام ترانس آلدولاسیون می‌شوند. ترانس آلدولاز، یک بخش سه کربنی دی‌هیدروکسی استون (کربن ۳-۱) را از کتوز سدوهپتولوز ۷-فسفات به آلدوز گلیسرآلدئید ۳- فسفات منتقل می‌کند و از این راه موجب تشکیل کتوز فروکتوز ۶- فسفات آلدوز ۴ کربنی اریتروز ۴- فسفات می‌شود.

در مرحلهٔ بعد واکنش دیگری با دخالت ترانس کتولاز صورت می‌گیرد که درآن گریلولوز ۵- فسفات یک واحد دو کربنه را به اریتروز ۴- فسفات می‌دهد و فروکتوز ۶-فسفات و گلیسرآلدئید ۳- فسفات را ایجاد می‌کند.

برای اکسیدکردن کامل گلوکز به CO_2 از طریق مسیر پنتوز فسفات، لازم است آنزیم‌های تبدیل‌کنندهٔ گلیسرآلدئید ۳- فسفات به گلوکز ۶- فسفات در بافت وجود داشته باشند. این آنزیم‌ها، شامل آنزیم‌های مسیر گلیکولیز (که باید در جهت عکس عمل کنند) و همچنین آنزیم گلوکونئوژنیک فروکتوز-۱، ۶-بیس فسفاتاز هستند.

اگر این آنزیم وجود نداشته باشد، گلیسرآلدئید ۳- فسفات مسیر طبیعی گلیکولیز را طی می‌کند و به پیرووات تبدیل می‌شود.

- مسیر پنتوز فسفات و گلوتاتیون پراکسیداز، اریتروسیت‌ها را در مقابل همولیز محافظت می‌کنند مسیر پنتوز فسفات در گلبول‌های قرمز، NADPH لازم برای احیاءکردن گلوتاتیون اکسید به گلوتاتیون را احیا فراهم می‌آورد. کمبود ارثی گلوکز ۶ـ فسفات دهیدروژناز (G6PD)، اولین آنزیم مسیر پنتوز فسفات، یک علت عمده همولیز گلبول‌های قرمز است و منجر به آنمی همولتیک می‌شود که به نام بیماری فاویسم خوانده می‌شود.

ریبوز می‌تواند در کلیه بافت‌ها سنتز شود.

مقدار ریبوز در گردش خون سیستمیک قابل توجه نیست. بنابراین، بافت‌ها مجبورند نیاز خود به این پیش‌ساز مهم نوکلئوتیدها را تأمین کنند.

مسیر پنتوز فسفات، واحدهای ریبوز لازم را برای سنتز نوکلئوتید و اسیدنوکلئیک فراهم می‌آورد. منبع واحدهای ریبوز، ماده واسطه‌ای ریبوز ۵- فسفات است. مقدار گلوکز -۶-فسفات دهیدروژناز و ۶- فسفوگلوکونات دهیدروژناز در بافت عضله بسیار کم است. با وجود این عضلهٔ اسکلتی مانند بسیاری از بافت‌های دیگر، قادر به سنتز ریبوز ۵- فسفات برای سنتز نوکلئوتید است. این عمل از طریق معکوس‌شدن مرحلهٔ غیراکسیداتیو مسیر پنتوز فسفات، با استفاده از فروکتوز ۶- فسفات صورت می‌گیرد. یعنی برای سنتز ریبوز فسفات در یک بافت، وجود یک مسیر پنتوز فسفات کاملاً فعال ضروری نیست.

- گلوکورونات (پیش‌ساز پروتئوگلیکان‌ها و گلوکورونیدهای کنژوگه) محصول مسیر اسید اورونیک است. علاوه بر مسیرهای اصلی متابولیسم گلوکز ۶ـفسفات، مسیر دیگری به نام اسید اورونیک در کبد وجود دارد که گلوکز را به اسید

1. Configuration

گلوکورونیک، اسید اسکوربیک و پنتوزها تبدیل می‌کند. همچنین این مسیر، مسیر اکسیداتیو دیگری برای گلوکز است، ولی همانند مسیر پنتوز فسفات موجب تولید ATP نمی‌شود.

در این مسیر گلوکز ۶- فسفات به گلوکز ۱- فسفات تبدیل می‌شود و این ماده با یوریدین تری فسفات (UTP) وارد واکنش می‌شود و نوکلئوتید فعال یوریدین دی‌فسفات گلوکز (UDPGlc) را تشکیل می‌دهد.

کاتالیزور واکنش اخیر، آنزیم UPDPGlc پیروفسفریلاز است. UDPGlc، طی یک فرآیند دو مرحله‌ای اکسید می‌شود و به UDP– گلوکورونات تبدیل می‌شود. – UPD گلوکورونات، شکل «فعال» گلوکورونات در واکنش‌های الحاق اسید گلوکورنیک به پروتئوگلیکان‌ها و در واکنش‌های کونژوگه شدن گلوکورونات با سوبستراهایی مانند هورمون‌های استروئیدی، بعضی از داروهای بیلی‌روبین، پیش از ترشح آنها است.

ساخته‌شدن اسید گلوکورونیک از گلوکز، از طریق مسیر اسیداورونیک، در دفع متابولیت‌ها و مواد شیمیایی خارجی (گزنوبیوتیک‌ها) به صورت گلوکورونید بسیار مهم است. وجود نقص در این مسیر، منجر به حالتی به نام پنتوزوری اساسی می‌شود. فقدان کامل یکی از آنزیم‌های این مسیر (گلونولاکتون اکسیداز)، در تمامی نخستیان (پریمات‌ها) و بعضی حیوانات دیگر موجب شده است که انسان برخلاف اکثر پستانداران دیگر، در رژیم غذایی خود به اسیداسکوربیک (ویتامین C) نیازمند باشد. ولی بیشتر پستانداران دیگر به این ویتامین نیاز ندارند. نقص آنزیم‌های مربوط به متابولیسم فروکتوز و گالاکتوز، بیماری‌های متابولیکی فروکتوزوری اولیه، عدم تحمل ارثی فروکتوز و گالاکتوزمی را ایجاد می‌کند.

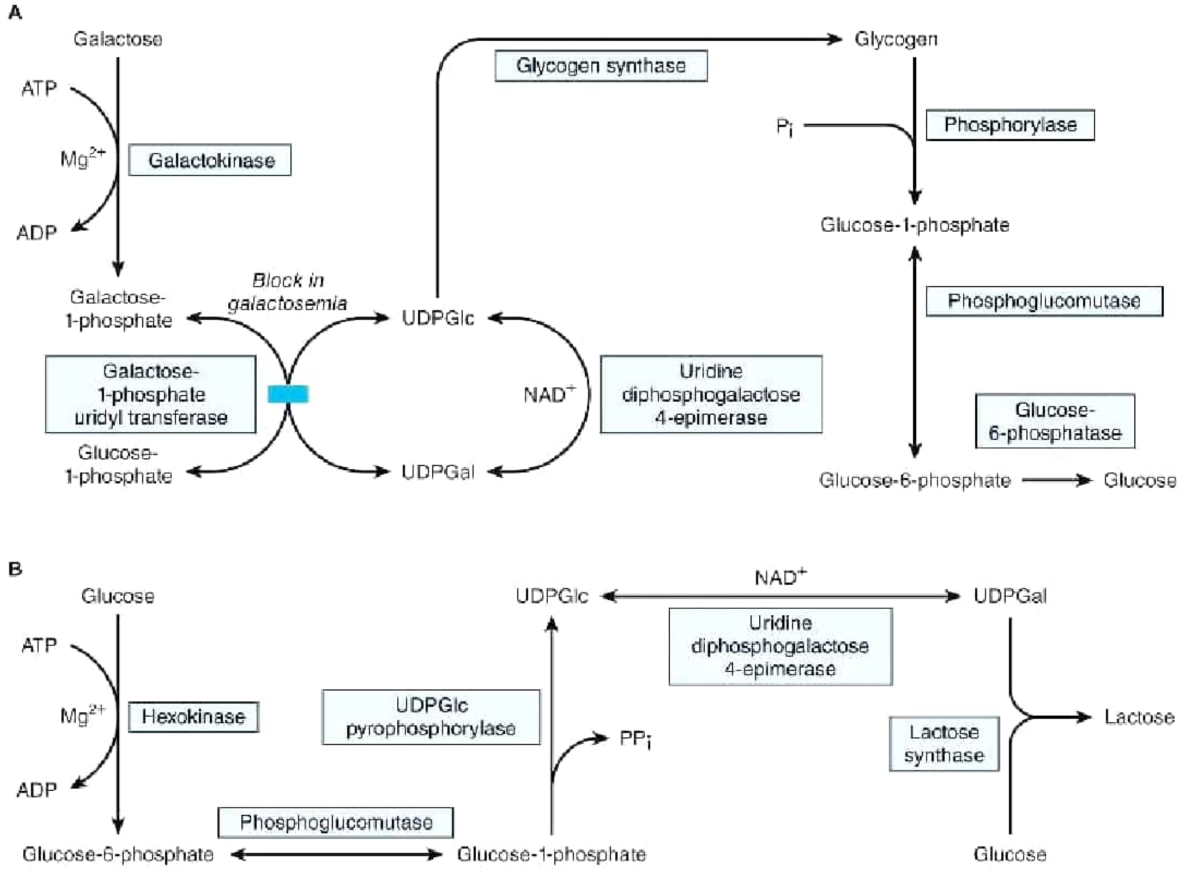
متابولیسم گالاکتوز در بدن

گالاکتوز، از هیدرولیز دی‌ساکارید لاکتوز در روده به دست می‌آید. گالاکتوز در کبد به آسانی تبدیل به گلوکز می‌شود. گالاکتوز به کمک گالاکتوکیناز فسفریله می‌شود، در این واکنش از ATP به عنوان دهندهٔ فسفات استفاده می‌شود. محصول واکنش (گالاکتوز ۱- فسفات) با یوریدین دی‌فسفات گلوکز (UDPGlc) وارد واکنش می‌شود و یوریدین‌دی‌فسفات گالاکتوز (UDPGal) و گلوکز ۱- فسفات را ایجاد می‌کند. در این مرحله که کاتالیزور آن آنزیمی به نام گالاکتوز ۱-فسفات یوریدیل ترانسفراز است، گالاکتوز جایگزین گلوکز در (UDPGlc) می‌شود.

سپس در واکنشی که با تأیید اپیمراز برنوکلئوتید حاوی گالاکتوز صورت می‌گیرد، گالاکتوز به گلوکز تبدیل می‌شود. محصول این واکنش، UDPGlc است. اپیمریزاسیون احتمالاً به صورت انجام اکسیداسیون و احیا در ناحیهٔ کربن ۴ به کمک کوآنزیم NAD^{+} است. در نهایت، گلوکز پس از تبدیل به گلوکز ۱- فسفات احتمالاً از طریق تبدیل به گلیکوژن و پس از آن فسفرولیز، از UDPGlc آزاد می‌شود.

از آنجایی که واکنش اپیمراز به آسانی برگشت‌پذیر است، گلوکز می‌تواند به گالاکتوز تبدیل شود؛ بنابراین، وجود گالاکتوز از پیش ساخته شده، در غذا ضروری نیست. گالاکتوز در بدن برای تولید لاکتوز و همچنین، به عنوان یکی از اجزای گلیکولیپیدها (سربروزیدها)، پروتئوگلیکان‌ها و گلیکوپروتئین‌ها مورد نیاز است. در جریان سنتز لاکتوز در غده پستان، UDPGal در واکنشی که کاتالیزور آن لاکتوز سنتاز است، با گلوکز ترکیب می‌شود و لاکتوز را به وجود می‌آورد.

نقص آنزیمی در مسیر متابولیسم گالاکتوز سبب گالاکتوزمی می‌شود. علت این بیماری نقص ارثی در گالاکتوکیناز، یوریدیل ترانسفراز یا ۴ـ اپیمراز است که البته نقص یوریدیل ترانسفراز از همه شناخته شده‌تر است. تجمع گالاکتوز موجود در خون و چشم سبب ایجاد کاتاراکت می‌شود.



شکل ۲-۷. مسیر تبدیل (A) گالاکتوز به گلوکز در کبد و (B) گلوکز به لاکتوز در غده پستانی شیرده

متابولیسم فروکتوز در بدن

خوردن مقادیر زیاد فروکتوز، نتایج متابولیک مهمی دارد.

رژیم‌های غذایی حاوی سوکروز فراوان یا حاوی شربت‌های غنی از فروکتوز که در غذاها و آشامیدنی‌های صناعی به کار می‌روند، موجب ورود مقادیر زیادی از فروکتوز و گلوکز به ورید باب کبدی می‌شوند. فروکتوز در کبد سریعتر از گلوکز گلیکولیز می‌شود، زیرا مرحله‌ای از متابولیسم گلوکز که کاتالیزور آن فسفوفروکتوکیناز است، میان‌برزده می‌شود. این مسأله موجب اشباع مسیرهای متابولیک کبدی به وسیله فروکتوز و در نتیجه تشدید سنتز اسیدهای چرب، افزایش استریفیکاسیون اسیدهای چرب و افزایش ترشح VLDL می‌شود. این امر باعث بالارفتن سطح تری‌آسیل گلیسرول‌های سرم و نهایتاً افزایش غلظت کلسترول LDL می‌شود.

یک کیناز اختصاصی به نام فروکتوکیناز در کبد وجود دارد که فسفریلاسیون فروکتوز ۱- فسفات را کاتالیز می‌کند. وجود این آنزیم در کلیه و روده نیز اثبات شده است. این آنزیم گلوکز را فسفریله نمی‌کند و برخلاف گلوکوکیناز، فعالیت آن تحت تاثیر گرسنگی یا انسولین نیست. این امر طبیعی بودن میزان پاک شدن فروکتوز از خون بیماران دیابتی را توجیه می‌کند.

فروکتوز ۱- فسفات، به وسیلهٔ آنزیمی به نام آلدولاز B که در کبد وجود دارد، به دو بخش D- گلیسرآلدهید و

دی‌هیدروکسی استون فسفات شکسته می‌شود. این آنزیم با تجزیه فروکتوز ۱، ۶- بیس‌فسفات در کبد در گلیکولیز نقش دارد. D- گلیسرآلدهید از طریق آنزیم دیگری به نام تریوکیناز در کبد (که کاتالیزور فسفریلاسیون آن به گلیسرآلدهید ۳-فسفات است) به چرخهٔ گلیکولیز وارد میشود. دو تریوز فسفات یعنی دی‌هیدروکسی استون فسفات و گلیسرآلدهید ۳- فسفات، می‌توانند از طریق مسیر گلیکولیز تجزیه شوند یا اینکه سوبسترایی برای آلدولاز و در نتیجه برای گلوکونئوژنز باشند که سرنوشت قسمت اعظم فروکتوز متابولیزه شده در کبد است.

هگزوکیناز، کاتالیزور فسفریلاسیون اکثر قندهای هگزوز، از جمله فروکتوز، در بافت‌های خارج کبدی است و هنگامی که فروکتوز در کنار گلوکز قرار داشته باشد، فسفریلاسیون آن به‌میزان زیادی به‌وسیله گلوکز مهار می‌شود، زیرا گلوکز سوبسترای بهتری برای هگزوکیناز است.

نقص متابولیسم فروکتوز موجب بیماری می‌شود.

فقدان فروکتوکیناز کبدی، موجب فروکتوزوری اولیه می‌شود که یک حالت خوش‌خیم و بدون علامت است. فقدان آلدولاز B کبدی که بر فروکتوز ۱- فسفات تأثیر می‌کند، منجر به عدم تحمل ارثی فروکتوز می‌شود که با هیپوگلیسمی شدید و استفراغ به‌دنبال مصرف فروکتوز (و سوکروز که به فروکتوز تجزیه می‌شود) مشخص می‌شود. در این حالت، استفاده از رژیم‌های غذایی دارای فروکتوز، سوربیتول و سوکروز پایین مفید است.

یکی از نتایج عدم تحمل ارثی فروکتوز و بیماری دیگری که به‌علت نقص فروکتوز-۱، ۶- بیس‌فسفاتاز ایجاد می‌شود، بروز هیپوگلیسمی ناشی از فروکتوز، علیرغم وجود ذخایر غنی گلیکوژن است.

ظاهراً تجمع فروکتوز ۱-فسفات و فروکتوز ۱، ۶-بیس‌فسفات، فعالیت فسفریلاز کبد را از طریق مکانیسم‌های آلوستریک مهار می‌کند. تجمع‌یافتن فسفات معدنی، موجب تخلیه ATP و هیپریوریسمی نیز می‌شود؛ مقداری از فروکتوز در بافت چربی و عضله متابولیزه می‌شود. فروکتوز در پلاسمای منی نیز وجود دارد و نقش یک منبع سوختی بالقوه را ایفا می‌کند.

وجود سوربیتول دهیدروژناز کبد، از جمله کبد جنین، موجب تبدیل سوربیتول به فروکتوز می‌شود. همچنین، مسیر فوق باعث حضور فروکتوز در مایع منی می‌شود. (شکل ۳)

گلوکز پیش‌ساز تمامی قندهای آمینه (هگزوز آمین‌ها) است.

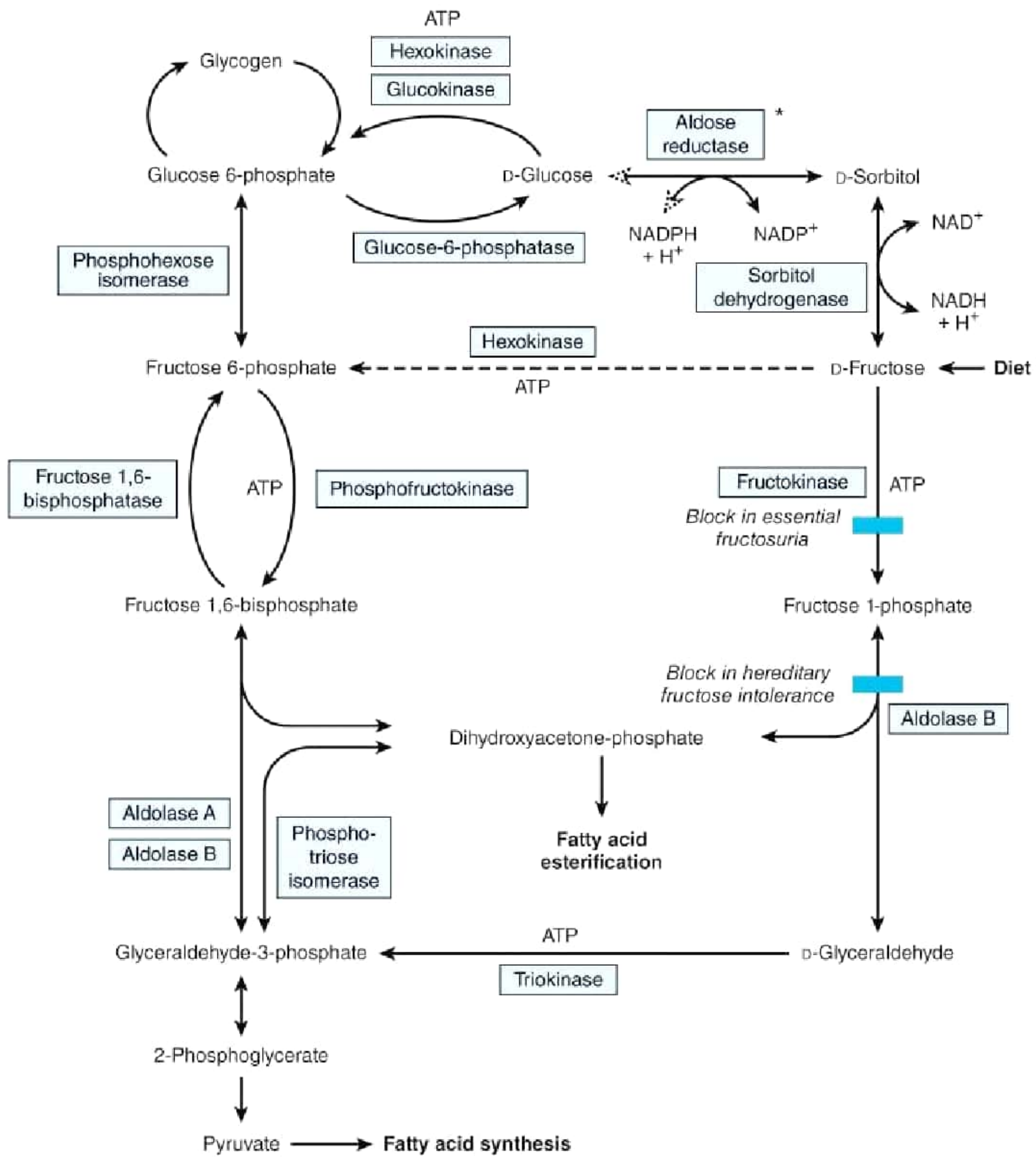
انباشتن کبد با فروکتوز، می‌تواند هیپرلیپیدمی و هیپراوریسمی را تشدید کند.

فروکتوز در کبد باعث افزایش سنتز اسیدچرب تری‌آسیل گلیسرول و افزایش ترشح VLDL می‌شود، که این دو منجر به هیپرتری آسیل‌گلیسرولمی و افزایش کلسترول LDL می‌شود. به همین دلیل می‌توان فروکتوز را به‌طور بالقوه آتروژنیک دانست. این به دلیل ورود فروکتوز به فرآیند گلیکولیز توسط فروکتوکیناز است و فروکتوز -۱ فسفات مرحله تنظیمی کاتالیز شده توسط فسفوفروکتوکیناز را میانبر می‌زند. به علاوه، انباشته شدن کبد با فروکتوز به طور حاد، آن‌چنان‌که در تزریق داخل وریدی یا حتی خوردن مواد غنی از فروکتوز می‌تواند ایجاد شود، موجب محبوس ماندن فسفات معدنی در فروکتوز ۱- فسفات و کاهش سنتز ATP می‌شود. در نتیجه، مهار کمتری به وسیله ATP بر روی سنتز پورین‌ها وجود دارد و تشکیل اسید اوریک افزایش می‌یابد. این امر باعث هیپراوریسمی می‌شود که یکی از علل نقرس است.

وجود فروکتوز و سوربیتول در عدسی با کاتاراکت دیابتی همراه است.

غلظت فروکتوز و سوربیتول عدسی چشم، در دیابت شیرین افزایش یافته است که ممکن است در پاتوژنز کاتاراکت دیابتی دخالت داشته باشد. مسیر سوربیتول (پلی‌اُل که در کبد وجود ندارد)، مسئول ایجاد فروکتوز از گلوکز است و فعالیت آن با بالا رفتن غلظت گلوکز به علت دیابت در بافت‌هایی که به انسولین حساس نیستند (مانند عدسی، اعصاب محیطی و گلومرول‌های کلیوی) افزایش پیدا

می‌کند. گلوکز در واکنشی که کاتالیزور آن آلدوز ردوکتاز است، به سوربیتول تبدیل می‌شود و سپس، سوربیتول در حضور NAD^+ و سوربیتول دهیدروژناز (پلی‌اُل دهیدروژناز)، اکسید و به فروکتوز تبدیل می‌شود. سوربیتول به راحتی از خلال غشاهای سلولی منتشر نمی‌شود؛ بنابراین تجمع پیدا می‌کند و موجب آسیب اسموتیک می‌شود.



شکل ۳-۷. متابولیسم فروکتوز. آلدولاز A در تمام بافت‌ها وجود دارد ولی آلدولاز B شکل غالب این آنزیم در کبد است (*: در کبد وجود ندارد).

سؤالات فصل هفتم

۱. کدام‌یک از ناقلین غشایی گلوکز وابسته به انسولین است؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) ۱
ب) ۲
ج) ۳
د) ۴

۲. کدام‌یک از انتقال‌دهنده‌های گلوکز در انتقال آن به سلول‌های بتای پانکراس نقش دارند؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) ۱
ب) ۲
ج) ۳
د) ۴

۳. کوآنزیم ترانس کتولاز کدام است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) تیامین پیروفسفات
ب) پیریدوکسال فسفات
ج) فلاوین مونونوکلئوتید
د) نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید

۴. آنزیم پروپیونیل **COA** کربوکسیلاز برای فعالیت خود به ...... احتیاج دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) کوبالامین
ب) تیامین
ج) بیوتین
د) پیریدوکسین

۵. مسیر پنتوز فسفات در کدام بافت‌ها اهمیت کمتری دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) اریتروسیت
ب) کبد
ج) کورتکس آدرنال
د) ماهیچه اسکلتی

پاسخ‌نامه فصل هفتم

سؤال	الف	ب	ج	د
۱	■	□	□	□
۲	□	■	□	□
۳	■	□	□	□
۴	□	□	■	□
۵	□	□	□	■

فصل ۸

آمینواسیدها و پپتیدها

α-L آمینواسیدها و مشتقات آنها، علاوه بر تأمین مونومرهایی که از آنها زنجیره‌های بلند پلی‌پپتیدی پروتئین‌ها سنتز می‌شوند، در عملکردهای مختلف سلولی نیز شرکت می‌کنند. مثل: انتقال عصبی و بیوسنتز پورفیرین‌ها، پورین‌ها، پیریمیدین‌ها و اوره، پلیمرهای کوتاه آمینواسیدها که پلی‌پپتید خوانده می‌شوند، نقش مهمی در سیستم آندوکرین به عنوان هورمون، فاکتورهای آزادکننده هورمون، تنظیم کننده‌های عصبی یا نوروترانسمیتر ایفاء می‌کنند.

- تنها α-L – آمینواسیدها در ساختمان پروتئین‌ها یافت می‌شود D ـ آمینواسیدهایی که به طور طبیعی وجود دارند، شامل D ـ سرین آزاد و D ـ آسپارتات در بافت مغزی، D ـ آلانین D ـ گلوتامات در دیواره‌ی سلولی باکتری‌های گرم منفی است.
- به جز یک استثنای منفرد در مورد گلیسین، α کربن آمینواسیدها کایرال است.

آیا سلنوسیستئین، بیست و یکمین L ـ آلفا آمینواسید است؟

سلنوسیستئین نوعی L ـ آلفا آمینواسید است که در پروتئین‌های بی‌شماری یافت می‌شود. همانطور که نام آن نشان می‌دهد، اتم سلنیوم جایگزین یک سولفور با آنالوگ ساختاری مشابه سیستئین می‌شود. از آنجا که سلنوسیستئین در طی فرآیند ترجمه تبدیل به پلی‌پپتیدها می‌شود، اغلب آن را به عنوان اسید آمینهٔ بیست و یکم می‌نامند. با وجود این، برخلاف سایر ۲۰ آمینواسید موجود در کد ژنتیکی، سلنوسیستئین تنها به وسیلهٔ کدون سادهٔ سه حرفی خود شناخته می‌شود.

گروه‌های R آلفا خواص آمینواسیدها را تعیین می‌کنند.

گلیسین (کوچک‌ترین اسیدآمینه)، قادر است با محل‌هایی که برای آمینواسیدها غیرقابل دسترسی است، تطبیق یابد و بنابراین گلیسین اغلب در مناطقی که پپتیدها در آن نقاط به شدّت خمیده‌اند، یافت می‌شود. گروه‌های R آب‌گریز مربوط به آلانین، والین، لوسین و ایزولوسین و گروه‌های R آروماتیک مربوط به فنیل‌آلانین، تیروزین و تیرپیتوفان، به‌طور عمده در قسمت‌های داخلی پروتئین‌های سیتوزولیک یافت می‌شوند. گروه‌های R باردار از آمینواسیدهای بازی و اسیدی اشکال خاصی از پروتئین را از طریق واکنش‌های یونی یا پل‌های نمکی، تثبیت می‌کنند. این واکنش‌ها همچنین در حین کاتالیز آنزیمی و انتقال الکترون در میتوکندری‌های تنفسی، عمل می‌کنند. هیستیدین در کاتالیز آنزیمی نقش منحصربه‌فردی دارد. pKa مربوط به پروتون ایمیدازول به هیستیدین اجازه می‌دهد که در pH خنثی هم به عنوان کاتالیزور اسیدی و هم بازی عمل کند. گروه الکل نوع اول سرین وگروه تیوالکل (SH–) نوع اول سیستئین، نوکلئوفیل‌های بسیار خوبی هستند و می‌توانند به همین عنوان حین کاتالیز آنزیمی عمل کنند. با این حال گروه الکل نوع دوم مربوط به ترئونین، هرچند که نوکلئوفیل خوبی است ولی چنین نقشی را در کاتالیز ندارد. گروه OH– سرین، تیروزین و ترئونین، همچنین در تنظیم فعالیت آنزیم‌هایی شرکت می‌کنند که فعالیت کاتالیتیک آنها بستگی به وضعیت فسفریلاسیون دارد.

گروه R اسیدهای آمینه از نظر قطبیت به دو دسته تقسیم می‌شود:

اسیدهای آمینه با R قطبی یونی: آسپارتات (Asp)، گلوتامات (Glu)، لیزین (Lys)، آرژنین (Arg) و هیستیدین (His)

اسیدهای آمینه با R قطبی غیریونی: گلیسین (Gly)، گلوتامین (Gln)، سیستئین (cys)، سرین (ser)، آسپاراژین (Asn)، ترئونین (Thr) و تیروزین (Tyr)

اسیدهای آمینه با R غیرقطبی: آلانین(Ala)، والین(Val)، لوسین(Leu)، ایزولوسین (Ile)، فنیل آلانین (Phe)، میتونین (Met)، پرولین(Pro)، تریپتوفان(Trp)

pH ایزوالکتریکی: pH ایـزوالکتریکی: pH ای است کـه در آن جمع جبـری یـون‌های COO^- و NH_3^+ در اسیدآمینه برابر صفر باشد.

Zwitterions (زوئیتریون): مولکول‌هایی که حاوی تعداد مساوی از گروه‌های قابل یونیزه‌شدن با بارهای مخالف‌اند و بنابراین از نظر بار الکتریکی نهایی خنثی هستند را گویند.

در pH پایین‌تر از pHi، زیاد بودن یون‌های H^+ باعث یونیزه شدن عامل آمین و افزیش میزان NH_3^+ (مثبت‌شدن بار اسید آمینه) و در pH بالاتر از pHi کم‌بودن یون‌های H^+ باعث یونیزه شدن عامل کربوکسیل و افزایش میزان COO^- (منفی شدن بار اسیدآمینه) می‌شوند.

فرمول محاسبه pHi:

$$pHi = \frac{pk(NH_2) + pk(COOH)}{2}$$

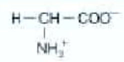
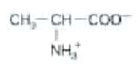
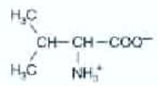
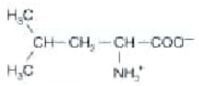
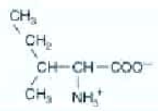
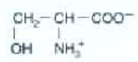
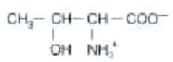
تنها اسیـدآمینه‌ای که pK(R) آن در محدوده فیزیولوژیک است، His است، بنابراین می‌تـواند به عنوان بـافر در پروتئین‌ها عمل کند.

نقش خاص بعضی از اسیدهای آمینه

- **سیستئین (cys):** نقش مهمی در ساختمان فضـایی پروتئین‌ها دارد چـون عامل SH دو مولکول سیستئین در یک زنجیره پلی‌پپتیدی و یا در دو زنجیره پلی‌پپتیدی می‌توانند با از دست دادن هیدروژن یک پل دی‌سولفیدی (S-S) ایجاد کنند.
- **متیونین (Met):** نقش مهمی در انتقال ریشه، متیل در واکنش‌های بیوشیمیایی دارد.
- **هیدروکسی پرولین:** در کلاژن وجود دارد و پس از اتمام سنتز کلاژن در اثر هیدروکسیلاسیون پرولین به‌وجود می‌آید.
- گلوتاتیون: Cys + Gly + Glu

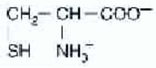
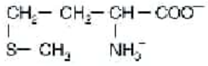
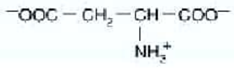
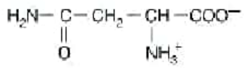
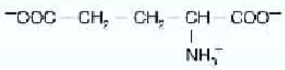
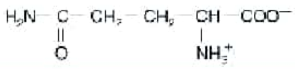
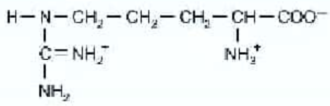
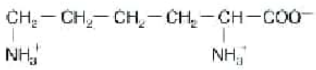
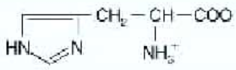
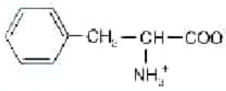
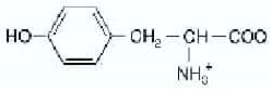
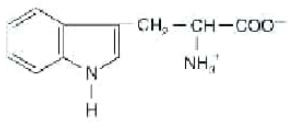
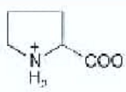
ترکیب اسید گلوتامیک، گلیسین و سیستئین، پپتیدی به نام گلوتاتیون را به وجود می‌آورند. این پپتید نقش مهمی در واکنش‌های اکسیداسیون و احیا داخل سلولی به ویژه در گویچه‌های قرمز بر عهده دارد.

جدول ۱-۸. تنها -L-α- آمینواسیدهایی که در پروتئین‌ها وجود دارد.

Name	Symbol	Structural Formula	pK_1	pK_2	pK_3
With Aliphatic Side Chains			α-COOH	α-NH_3^+	R Group
Glycine	Gly [G]		2.4	9.8	
Alanine	Ala [A]		2.4	9.9	
Valine	Val [V]		2.2	9.7	
Leucine	Leu [L]		2.3	9.7	
Isoleucine	Ile [I]		2.3	9.8	
With Side Chains Containing Hydroxylic (OH) Groups					
Serine	Ser [S]		2.2	9.2	about 13
Threonine	Thr [T]		2.1	9.1	about 13
Tyrosine	Tyr [Y]	See below.			

(continued)

ادامه جدول ۱-۸.

Name	Symbol	Structural Formula	pK_1	pK_2	pK_3
With Side Chains Containing Sulfur Atoms			α-COOH	α-NH_3^+	R Group
Cysteine	Cys [C]		1.9	10.8	8.3
Methionine	Met [M]		2.1	9.3	
With Side Chains Containing Acidic Groups or Their Amides					
Aspartic acid	Asp [D]		2.1	9.9	3.9
Asparagine	Asn [N]		2.1	8.8	
Glutamic acid	Glu [E]		2.1	9.5	4.1
Glutamine	Gln [Q]		2.2	9.1	
With Side Chains Containing Basic Groups					
Arginine	Arg [R]		1.8	9.0	12.5
Lysine	Lys [K]		2.2	9.2	10.8
Histidine	His [H]		1.8	9.3	6.0
Containing Aromatic Rings					
Histidine	His [H]	See above.			
Phenylalanine	Phe [F]		2.2	9.2	
Tyrosine	Tyr [Y]		2.2	9.1	10.1
Tryptophan	Trp [W]		2.4	9.4	
Imino Acid					
Proline	Pro [P]		2.0	10.6	

ترسیم ساختمان پیوند پپتیدی ساده

پپتیدها را طوری می‌نویسیم که رزیدویی که حامل گروه آمینوی آزاد است در سمت چپ قرار می‌گیرد.

- پیوند پپتیدی در هر PH فیزیولوژیکی، فاقد بار است، بنابراین تشکیل پروتئین‌ها با از دست دادن خالص یک بار منفی و یک بار مثبت به ازای تشکیل هر پیوند پپتیدی همراه است. با این حال، پپتیدها به خاطر گروه‌های انتهایی کربوکسیل و آمینو و گروه‌های R بازی یا اسیدی شان در صورت وجود، در PH فیزیولوژیک باردار هستند.

پیوند پپتیدی تا حدی دارای خواص پیوند دوگانه است. همچنین ۴ عضو تشکیل‌دهنده پیوند پپتیدی به شکل ترانس قرار می‌گیرد که این عامل نیز در پایداری پیوند پپتیدی نقش مهمی دارد.

اسیدآمینه‌های ضروری

بدن قادر به سنتز این اسید آمینه‌ها نیست و باید از طریق رژیم غذایی تأمین شوند:

ترئونین، متیوتین، لوسین، ایزولوسین، والین، لیزین، تریتپوفان و فنیل‌آلانین، هیستیدین و آرژنین در اطفال جزو اسیدآمینه‌های ضروری هستند.

تخلیص پروتئین‌ها

کروماتوگرافی ستونی

در کروماتوگرافی ستونی پروتئین‌ها، از دانه‌های کروی کوچک سلولز تغییر یافته، آکریل‌آمید یا سیلیکا که سطح آنها با گروه‌های عملکرد شیمیایی پوشیده شده است، به عنوان فاز ثابت استفاده می‌شود. این دانه‌ها در یک محفظهٔ سیلندری یا یک ستون از جنس شیشه، پلاستیک یا فلز قرار دارند. این فاز ثابت بستر برهم کنش‌های پروتئین‌ها براساس ویژگی‌هایی مثل بار، آب‌گریزی و توانایی اتصال به لیگاند است. یک مخلوط پروتئینی را به ستون اضافه می‌کنند و فاز متحرک مایع را از آن عبور می‌دهند. قسمت‌های کوچکی از فاز متحرک یا مایع شسته شده در حین ظهور جمع‌آوری می‌شوند.

کروماتوگرافی جذبی

در کروماتوگرافی جذبی، مخلوط پروتئینی به یک ستون اضافه می‌شود. مولکول‌های غیر چسبنده زودتر شسته شده و جدا می‌شوند. سپس پروتئین‌ها به ترتیب با گسستن نیروهایی که ترکیب پروتئین – فاز ثابت را پایدار می‌کنند، آزاد می‌شوند. گسستن این نیروها با به کاربردن گرادیانی از افزایش غلظت نمکی صورت می‌گیرد. ترکیب فاز مایع به تدریج تغییر می‌کند تا اینکه مولکول‌ها بطور انتخابی، به ترتیب نزولی تمایلشان به فاز ثابت آزاد شوند.

کروماتوگرافی تبادل یونی

در کروماتوگرافی تبادل یونی، پروتئین‌ها توسط برهم کنش‌های بار– بار با فاز ثابت تداخل می‌کنند. پروتئین‌های دارای بار خالص مثبت در یک pH معین به دانه‌های دارای گروه‌های عملکردی دارای بار منفی، مثل کربوکسیلات‌ها یا سولفات‌ها (تبادل‌کننده‌های کاتیونی) متصل می‌شوند. به‌طور مشابه پروتئین‌های دارای بار منفی به دانه‌های با گروه‌های دارای بار مثبت، متصل می‌شوند.

از آنجا که بار خالص یک پروتئین به‌وسیله pH تعیین می‌شود با تغییر pH فاز متحرک می‌توان پروتئین‌ها را به ترتیب شستشو داد. همین‌طور، یک پروتئین را می‌توان چند دور متوالی در کروماتوگرافی تبادل یونی با pHهای متفاوت شرکت داد.

بنابراین پروتئین‌هایی که در یک pH با هم شسته می‌شوند، در یک pH دیگر با غلظت نمکی متفاوت، به طور جداگانه شسته شده و جدا می‌شوند.

کروماتوگرافی براساس میل ترکیبی

در کروماتوگرافی براساس میل ترکیبی از اختصاصیت بالای اغلب پروتئین‌ها برای لیگاندهایشان استفاده می‌شود. آنزیم‌ها را می‌توان با کروماتوگرافی براساس میل ترکیبی با

استفاده از سوبستراهای غیرمتحرک، فرآورده‌ها، کوآنزیم‌ها یا مهارکننده‌ها تخلیص کرد.

پروتئین به وسیله الکتروفورز با ژل پلی آکریل آمید[1] (PAGF) خالص می‌شود.

روشی که بیشتر از همه برای تعیین خلوص یک پروتئین به کار می‌رود، الکتروفورز با ژل _SDS_PAGE پلی‌آکریلامید (PAGE)[2] در حضور شویندهٔ سولفات دودسیل سدیم (SDS)[3] است. الکترورفورز، بیومولکول‌های باردار را براساس سرعت مهاجرت آنها در میدان الکتریکی تعبیه شده، جدا می‌کند. ترکیب‌های بزرگ با مقاومت بیشتری روبرو هستند، بنابراین پلی‌پپتیدها براساس جرم مولکولی نسبی‌شان (Mr) جدا می‌شوند. پلی‌پپتیدهای جداگانه که در ژل آکریل‌آمید گیر می‌افتند، به‌وسیله رنگ‌آمیزی با رنگ‌هایی مثل آبی کوماسی[4] قابل رؤیت می‌شوند.

سانگر (Sanger) نخستین کسی بود که توالی آمینواسیدی یک پلی‌پپتید را تعیین کرد.

انسولین کامل از زنجیره A با ۲۱ رزیدو و زنجیره B با ۳۰ رزیدو، تشکیل شده است که توسط پپتیدهای دی‌سولفیدی به هم وصل شده‌اند. فدریک سانگر، با احیاءکردن پیوندهای دی‌سولفیدی زنجیره‌های A و B را جدا کرد و با استفاده از تریپسین، کیموتریپسین و پپسین هر زنجیره را به پپتیدهای کوچک‌تر تجزیه کرد. سپس پپتیدهای حاصل جدا شده به وسیله اسید پیوندهای پپتیدی آنها هیدرولیز شده پپتیدهایی کوچک حاوی دو یا سه آمینواسید به وجود آمد.

آن‌گاه با استفاده از ۱- فلورو -۲ و ۴- دی‌نیتروبنزن (معرف سانگر) (که گروه‌های α- آمینوی رزیدوهای انتهای ترمینال را برمی‌دارد)، محتوای آمینواسیدی هر پپتید تعیین شد.

واکنش ادمن[5]، پپتیدها و پروتئین‌ها را تفکیک می‌کند.

پرادمن[6] برای اولین بار از فنیل ایزوتیوسیانات (معرف ادمن) برای برچسب زدن اختصاصی رزیدوی انتهای آمینوی پپتید استفاده کرد.

در زنجیره پلی‌پپتیدی تاخوردگی به صورت‌های مختلفی به وجود می‌آید که این تاخوردگی‌ها به خاطر چرخش حول پیوندهای ساده‌ای است که بین کربن‌های آلفا و کربن‌های مجاور وجود دارد.

مثلاً پروتئینی که در آب (حلال قطبی) یافت می‌شود به صورت کروی است و در آن اکثر زنجیره‌های جانبی قطبی در سطح و اکثر زنجیره‌های جانبی غیرقطبی در قسمت داخلی pr قرار می‌گیرند. این آرایش باعث می‌شود که زنجیره‌های قطبی در تماس با آب (هیدروفیل) و زنجیره‌های غیرقطبی دور از آب (هیدروفوب) قرار گیرند و بدین ترتیب حداکثر تعداد پیوند هیدروژنی در سطح خارجی پروتئین ایجاد شود.

ایجاد این نوع آرایش مستلزم این است که تعدادی از اسکلت پروتئینی (یعنی پیوندهای پپتیدی) در قسمت داخلی پروتئین قرار گیرند (الزاماً مدفون شود) چون این گروه‌های پپتیدی هم قطبی هستند، مانند گروه‌های جانبی تمایل به ایجاد پیوند هیدروژنی دارند و در داخل ساختار پروتئین با گروه‌های قطبی دیگر اقدام به ایجاد پیوند می‌کنند. شکل فضایی پروتئین در درون سلول فقط از طریق پیوندهای غیرکووالانسی تأمین می‌شود ولی در پروتئین‌های خارج سلولی نوعی پیوند کووالانس به نام پیوند دی‌سولفید (پل S-S) ایجاد می‌شود. این پیوند در اثر اکسیداسیون دو سیستئین مجاور (که در اثر تاخوردگی در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند) به وجود می‌آید. این پل‌های S-S ممکن است درون یک زنجیره و یا بین دو زنجیره پلی‌پپتیدی مختلف، ایجاد شود. این پل‌های دی‌سولفیدی در نهایت باعث

1. Poly Acrylamide Gel Electrophoresis (PAGF)
2. SDs- PAGE-poly Acrylamide gel Electrophoresis (PAGE)
3. detergent sodium dodecyl sulfate
4. Coomassie blue
5. Edman reaction
6. Pehr Edman

تثبیت شکل فضایی (سه بعدی) Pr می‌شوند.

ساختمان اول پروتئین‌ها

شامل توالی خطی از آمینواسیدها از جهت N انتهایی به سمت C انتهایی است. ساختمان اول یک پروتئین هویت اصلی آن را تعیین می‌کند. همچنین نحوه تا خوردن زنجیره پروتئین هم به ساختمان اول آن بستگی دارد.

برای تعیین اسید آمینه N انتهایی از روش‌های: ۱) سانگر ۲) ادمن ۳) آمینوپپتیداز استفاده می‌کنیم و برای تعیین اسید آمینه‌ی C انتهایی پلی‌پپتید از روش‌های ۱) کروماتوگرافی ۲) آنزیم کربوکسی پپتیداز استفاده می‌شود.

ساختمان دوم پروتئین‌ها

زاویه حول پیوند نیتروژن و کربنα، زاویه فی (φ) و زاویه حول پیوند کربنα و کربن کربونیل پسی (ψ) نامیده می‌شود.

مارپیچ α

داربست پلی پپتیدی یک مارپیچ α به اندازه مساوی حول هر α کربن، با زاویه فی (φ) حدود ۵۷ـ درجه و زاویه پسی (ψ) حدود ۴۷ـ درجه پیچیده می‌شود. یک دور کامل مارپیچ به طور متوسط حدود ۳/۶ رزیدوی آمینواسیدی و بلندی هر دور آن (طول موج آن)، ۰/۵۴mn است. گروه‌های R مربوط به رزیدوهای آمینوآسیلی در یک مارپیچ به طرف بیرون قرار دارند. این مارپیچ به صورت right-handed helix است.

پایداری مارپیچ α از پیوندهای هیدروژنی ناشی می‌شود، این پیوندهای هیدروژنی بین اکسیژن مربوط به کربونیل پیوند پپتیدی و اتم هیدروژن مربوط به نیتروژن پیوند پپتیدی ۴ رزیدو پایین‌تر در طول زنجیره برقرار می‌شود α راست‌گرد در طبیعت پایدارتر است.

صفحه بتا

رزیدوهای آمینواسیدی مربوط به آن، یک الگوی زیگزاگ یا پلیسه‌ای می‌سازد که در آن جهت گروهای R رزیدوهای مجاور مخالف یکدیگر است.

برخلاف داربست فشرده مارپیچ α داربست پپتیدی صفحه β بسیار پخش و گسترده است ولی مانند مارپیچ α صفحات β بیشتر پایداریشان را از پیوند هیدروژنی بین اکسیژن‌های کربونیل و هیدروژن آمیدی مربوط به پیوند پپتیدی به‌دست می‌آورند که این پیوندها برخلاف مارپیچ α با قسمت‌های مجاور صفحه β تشکیل می‌شوند. تداخل صفحات β می‌تواند طوری ترتیب یابد که تشکیل صفحات موازی و یا غیرموازی دهد.

لوپ‌ها (loops) و خمیدگی‌ها (bends)

پیچ و خمیدگی به قسمت‌های کوتاهی از آمینواسیدها اطلاق می‌شود که دو واحد از ساختمان نوع دوم را به هم وصل می‌کند. لوپ‌ها، ناحیه‌هایی هستند که تعداد رزیدوهای آنها فرای حداقل تعداد لازم برای اتصال به نواحی مجاور از ساختمان نوع دوم است. لوپ‌ها با وجود آرایش فضایی نامنظم، نقش‌های بیولوژیک کلیدی متعددی دارند. با اینکه لوپ‌ها فاقد نظم ساختمانی واضح هستند ولی در آن‌ها یک آرایش فضایی خاص وجود دارد.

مضمون‌های ساختمانی مثل مضمون مارپیچ- لوپ- مارپیچ که ما بین ساختمان‌های نوع اول و دوم قرار می‌گیرند، ساختمان‌های نوع مافوق دوم (super secondary structure) نامیده می‌شوند.

ساختمان سوم و چهارم پروتئین‌ها

ساختمان سوم به کل آرایش فضایی سه بعدی یک پلی‌پپتید اطلاق می‌شود. این واژه بر چگونگی گردهمایی صورت‌های مختلف ساختمان نوع دوم، مارپیچ‌ها، صفحه‌ها، خمیدگی‌ها، پیچ‌ها و لوپ‌ها، برای تشکیل حوزه‌ها[1] در فضای سه بعدی دلالت دارد و ارتباط فضایی این حوزه‌ها با یکدیگر را نشان می‌دهد. حوزه، قسمتی از

1. domains

ساختمان پروتئین است که برای انجام یک کار شیمیایی یا فیزیکی مثل اتصال یک سوبسترا یا لیگاند دیگر کافی است.

ساختمان نوع چهارم، ترکیب پلی‌پپتیدی یک پروتئین و در مورد پروتئین اولیگومریک، ارتباطات فضایی بین زیرواحدها یا پروتومرهای آن را تعریف می‌کند. پروتئین‌های مونومریک[1] از یک زنجیره پلی‌پپتیدی واحد و پروتئین‌های دیمریک از دو زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل شده‌اند. هومودیمرها[2] از دو کپی مربوط به یک زنجیره پلی‌پپتیدی ساخته شده‌اند، در حالی که در یک هترودیمر[3] پلی‌پپتیدها متفاوت هستند. حروف یونانی (α، β، γ و غیره) برای تشخیص دادن زیرواحدهای متفاوت یک پروتئین هترواولیگومریک به کار می‌روند و زیرنویس‌های آنها، تعداد هر کدام از انواع زیرواحدها را نشان می‌دهند.

پروتئین‌های شاپرون در تاخوردن بیش از نیمی از پروتئین‌های پستانداران شرکت می‌کنند. خانواده hsp ۷۰ (پروتئین شوک گرمایی)[4] از شاپرون‌ها به توالی‌های کوتاهی از آمینواسیدهای آب‌گریز در پلی‌پپتیدهای تازه سنتز شده متصل می‌شوند و از آنها در برابر حلال محافظت می‌کنند. شاپرون‌ها جلوی تجمع[5] را می‌گیرند، بنابراین فرصتی برای تشکیل عناصر ساختمانی نوع دوم مناسب فراهم می‌کنند.

دناتوره‌شدن پروتئین

عمل طبیعی هر Pr در گرو شکل خاص آن است و چون این ساختمان فضایی در اکثر Prها تنها از طریق پیوندهای غیرکووالانسی تثبیت می‌شود، عواملی مانند حرارت، تغییرات pH و حلال‌های آلی (مانند اوره و گوانیدین) می‌توانند سبب تغییر ساختمان Pr شوند که دگرگونی (denaturation) خوانده می‌شود. در اثر دناتوره‌شدن فعالیت بیولوژیک Pr و ساختمان‌های دوم، سوم و چهارم آن تغییر می‌کند ولی ساختمان اول آن بدون تغییر باقی می‌ماند (عوامل دناتوره‌کننده بر روی ساختمان اول بدون اثر هستند).

پیوندهای دی‌سولفید موجود در پروتئین سبب افزایش مقاومت آن نسبت به دناتوره‌شدن می‌شود.

انواع پروتئین‌ها

تقسیم‌بندی دیگری پروتئین‌ها را به دو نوع ۱) ساده ۲) ترکیبی تقسیم می‌کند.

۱) پروتئین‌های ساده

این پروتئین‌ها فقط از aaها ساخته شده‌اند.

الف) پروتئین‌های کروی: این پروتئین‌ها محلول در آب و محلول‌های رقیق نمکی هستند و شامل: آلبومین (پروتئین مهم در تنظیم فشار اسمزی خون)، گلوبولین‌ها (مانند ترانسفرین و سرولوپلاسمین که به ترتیب حمل‌کننده آهن و مس در خون هستند) و نیز ایمونوگلوبولین‌ها که از اجزای دستگاه ایمنی می‌باشند، هیستون‌ها (پروتئین‌های موجود در ساختمان کروموزوم‌ها به همراه DNA و دارای خاصیت بازی) و پروتامین‌ها (پروتئین‌های بازی در ترکیب با اسیدهای نوکلئیک) هستند.

ب) پروتئین‌های رشته‌ای: این پروتئین‌ها از نظر حلالیت در آب به دو دسته تقسیم می‌شوند:

I) پروتئین‌های محلول: که شامل فیبرینوژن (مؤثر در انعقاد خون)، اکتین و میوزین (مؤثر در انقباض عضلات) هستند.

II) پروتئین‌های نامحلول: که شامل کلاژن (تشکیل شده از سه زنجیره پلی‌پپتیدی) و کراتین (ترکیب مهم ساختمان مو، ناخن و پشم که استحکام آن به دلیل وجود aa سیستئین و پیوندهای دی‌سولفیدی است) است.

۲) پروتئین‌های ترکیبی

در ساختان این پروتئین‌ها علاوه بر aaها قسمت دیگری هم شرکت می‌کند که به آن ریشه پروستاتیک گفته

1. monomeric
2. homodimer
3. heterodimer
4. hsp 70 (70 kDa heat shock protein)
5. aggregation

می‌شود. ریشه‌های پروستاتیک مختلف، خواص گوناگونی را در این پروتئین‌ها ایجاد می‌کنند.

از انواع این پروتئین‌ها می‌توان گلیکوپروتئین‌ها (مانند هورمون FSH، LH و TSH)، لیپوپروتئین‌ها (مانند HDL و LDL)، کروموپروتئین‌ها (مانند سیتوکروم‌ها، پراکسیداز، کاتالاز و هموگلوبین) و فسفوپروتئین‌ها (مانند ویتلین و فسفوویتین در زرده تخم مرغ و کازئین در شیر) را نام برد.

کلاژن

فراوان‌ترین پروتئین رشته‌ای است که بیشتر از ۲۵ درصد از توده پروتئینی بدن انسان را تشکیل می‌دهد سایر پروتئین‌های رشته‌ای مهم، کراتین و میوزین هستند.

تروپوکلاژن از سه رشته، هر کدام حاوی حدود ۱۰۰۰ آمینواسید که به وسیله یک آرایش فضایی منحصر به فرد به هم وصل شده‌اند، یعنی مارپیچ سه گانه کلاژن تشکیل شده است. یک مارپیچ سه گانه کلاژن به ازای هر دور، ۳/۳ رزیدو دارد همچنین کلاژن، غنی از پرولین و هیدروکسی پرولین است که یک الگوی تکراری Gly-X-Y به دست می‌دهد که در آن Y معمولاً پرولین یا هیدروکسی پرولین است.

مارپیچ سه‌گانه کلاژن به وسیله پیوندهای هیدروژنی بین هیدروکسل مربوط به رزیدوهای هیدروکسی پرولین بین زنجیره‌ای پایدار می‌شود. پایداری بیشتر مارپیچ به وسیله اتصال‌های متقاطع کووالانسی که بین رزیدوهای لیزیل درون و بین زنجیره‌های پلی‌پپتیدی تشکیل شده‌اند، تأمین می‌شود.

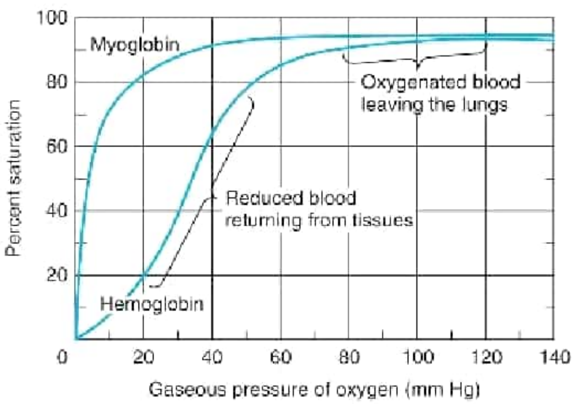
در مراحل بلوغ کلاژن، رزیدوهای متعدد پرولین و لیزین پروکلاژن به وسیله پرولین هیدروکسیلاز و لیزین هیدروکسیلاز، هیدروکسیله می‌شوند که این دو آنزیم برای فعالیت به اسید آسکوربیک (ویتامین C) نیاز دارند.

هموگلوبین و میوگلوبین

میوگلوبین و هموگلوبین حاوی هِمْ هستند هِم میوگلوبین و هموگلوبین، یک ذخیره اکسیژن حیاتی برای متابولیسم اکسیداتیو برقرار می‌کند میوگلوبین که یک پروتئین مونومویک عضله است، برای مقابله با محرومیت O_2، اکسیژن ذخیره می‌کند. هموگلوبین تترامریک است.

میوگلوبین و هموگلوبین حاوی هِم هستند، که یک تتراپیرول حلقوی متشکل از چهار مولکول پیرول متصل شده به‌وسیله پله‌ای α−متیلن هستند.

منحنی تفکیک اکسیژن در مورد میوگلوبین و هموگلوبین با نقش فیزیولوژیک آن‌ها تناسب دارد. منحنی اتصال اکسیژن در مورد میوگلوبین هذلولی است، بنابراین میوگلوبین به راحتی در PO_2 مویرگی ریه (۱۰۰mmHg) اکسیژن برداشت می‌کند با این حال میوگلوبین فقط قسمت کوچکی از O_2 را در مقادیر معمولی PO_2 در عضله فعال ۲۰mmHg یا سایر بافت‌ها آزاد می‌کند ولی وقتی ورزش شدید PO_2 بافت عضله را به حد ۵mmHg می‌رساند O_2 را آزاد می‌سازد.

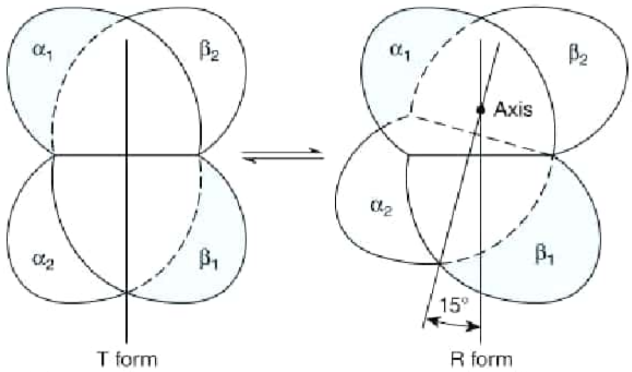


شکل ۱-۸. منحنی‌های اتصال اکسیژن هموگلوبین و میوگلوبین. فشار اکسیژن شریانی حدود ۱۰۰mmHg، فشار اکسیژن مختلط وریدی حدود ۴۰mmHg؛ فشار اکسیژن مویرگی (عضله فعال) حدود ۲۰mmHg و حداقل فشار اکسیژن مورد نیاز برای سیتوکروم اکسیداز حدود ۵mmHg است. ارتباط یافتن زنجیره‌ها و ایجاد

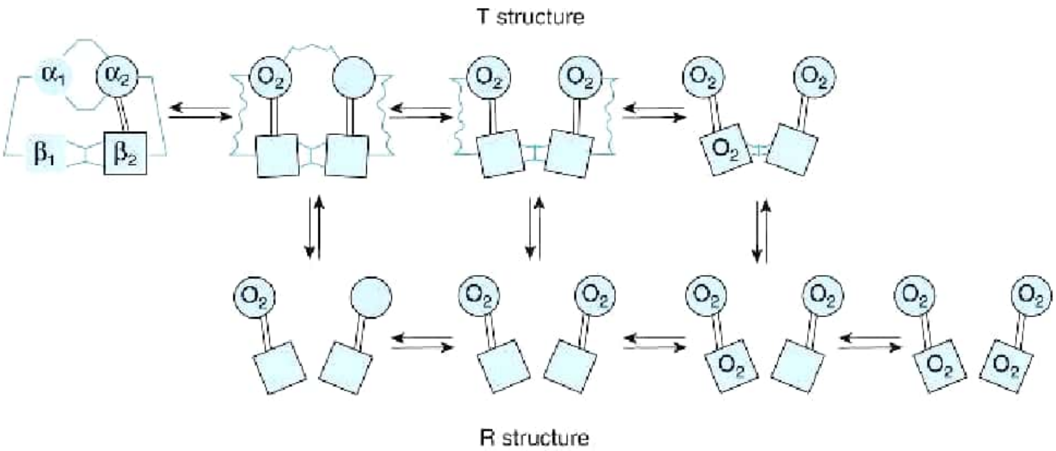
یک ساختمان تترامری (هموگلوبین)، به تحویل اکسیژن بسیار بیشتری نسبت به حالتی که یک زنجیره واحد وجود دارد منجر می‌شود.

هموگلوبین تترامری است که از جفت‌هایی با دو زیرواحد پلی‌پپتیدی متفاوت تشکیل شده‌است مثلاً $\alpha2\beta2$ (HbA: هموگلوبین بالغ نرمال). $\alpha2\gamma2$ (HbF: هموگلوبین جنینی)، $\alpha2S2$ (HbS: هموگلوبین داسی شکل). $\alpha2\delta2$ (HbE)

۲ و ۳ بیس فسفرگلیسرات (BPG) باعث پایداری ساختمان T (هموگلوبین اکسیژنه) هموگلوبین می‌شود BPG با گروه‌های انتهای آمینوی مربوطه به هر دو زنجیره B تشکیل پل‌های نمکی می‌دهد و از این طریق هموگلوبین A را پایدار می‌کند.



شکل ۲-۸. طی تبدیل فرم T هموگلوبین به فرم R، یک جفت از زیر واحدهای $\alpha2\beta2$ ۱۵ درجه نسبت به جفت دیگر ($\alpha1/\beta1$) می‌چرخد این چرخش محور خارج از مرکز است و جفت ($\alpha2\beta2$) نیز تا حدی به سمت محور تغییر مکان می‌یابد. در شکل، جفت $\alpha1/\beta1$ سایه زده نشده و ثابت نگه داشته شده است، در حالی که جفت رنگی ($\alpha2/$ $\beta2$ هم چرخیده و هم تغییر مکان داده است.



شکل ۳-۸. تغییر شکل ساختمان T به R هنگامی محتمل‌تر است که هریک از گروه‌های هم یک تترامر هموگلوبین، اکسیژنه شده باشند. در این مدل، پل‌های نمکی متصل‌کننده زیر واحدهای موجود در ساختمان T، با اضافه شدن اکسیژن مرتباً می‌شکنند و حتی پل‌های نمکی که هنوز از هم گسیخته نشده‌اند، مرتباً ضعیف می‌شوند. تغییر شکل ساختمان T به R، پس از اتصال تعداد ثابتی از مولکول‌های اکسیژن صورت نمی‌گیرد ولی با اتصال پی‌درپی هریک از اکسیژن‌ها، احتمال وقوع آن بیشتر می‌شود. تغییر شکل بین دو ساختمان فوق، تحت تأثیر چندین عامل از جمله پروتون‌ها، دی‌اکسیدکربن، کلرید و BPG قرار دارد. هرچه غلظت این عوامل بیشتر باشد، باید اکسیژن بیشتری برای آغاز این تغییر شکل متصل شود. مولکول‌های کاملاً اکسیژنه در ساختمان T و مولکول‌های کاملاً دِاکسیژنه در ساختمان R، نشان داده نشده‌اند، زیرا این مولکول‌ها ناپایدارند.

هموگلوبین به ازاء هر تترامر، به چهار مولکول O_2 و به ازاء هر هِمْ، به یک مولکول O_2 پیوند می‌شود. و در صورتی که قبلاً مولکول‌های O_2 دیگری به تترامر هموگلوبین وصل شده باشند، مولکول O_2 راحت‌تر به آن پیوند می‌شود.

- تغییرات فیزیولوژیکی که با قرار گرفتن در ارتفاعات بالا همراهی دارند عبارتند از:

۱) افزایـش تعـداد اریتروسـیت‌ها ۲) افزایـش غلظـت هموگلـوبین و ۲ و ۳ بیس فسفـوگلسیریت (2,3BPG). BPG تمایـل هموگلوبین بـــرای اتصال اکسـیژن را کم می‌کنـد از این رو باعـث افزایش توانایـی هموگلوبین در آزادسـازی اکسـیژن در بافت‌ها می‌شـود.

مت‌هموگلوبین

در مت‌هموگلوبیـن آهـن هِـمْ بـه جـای حالـت فروس بـه شـکل فریـک (Fe^{3+}) اسـت. بنابرایـن نمی‌توانـد به O_2 متصـل شـود و آن را انتقـال دهـد.

هموگلوبین S

اسیدآمینه گلوتامیک اسید در جایگاه ۶ زنجیره β به وسیله والین جایگزین می‌شود بنابراین Hbs در PO_2 پایین برای تشکیل رشته‌های دراز و نـامحلول پلیمریزه می‌شود این رشته‌های مارپیچی، شکل گویچه‌های سرخ را به شکل داس در می‌آورند و این تغییر شکل باعث می‌شود که در سینوزوئیدهای طحال، گلبول قرمز لیز شود.

تالاسمی

نقایص ژنتیکی با عنوان تالاسمی‌ها، از فقدان کامل یا نسبی چند زنجیره α یا β هموگلوبین ناشی می‌شوند. بیشتر از ۷۵۰ موتاسیون مختلف شناخته شده‌اند، که فقط سه تا از آنها شایع هستند. در تالاسمی‌ها زنجیره α (آلفا تالاسمی) یا زنجیرهٔ β (بتاتالاسمی) دچار اختلال هستند. نشانه‌ای که بالای نام یونانی یک زیرواحد گذاشته می‌شود، مشخص می‌کند که یا آن زیرواحد به کلی وجود ندارد، (α° یا β°) و یا اینکه سنتز آن کاهش یافته است ($\alpha+$ یا $\beta+$) صرف‌نظر از پیوند مغز استخوان، درمان تالاسمی، علامتی است.

هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)

وقتی گلوکز خون وارد گویچه‌های سرخ می‌شود، گروه ε-آمینو رزیدوهای لیزین و انتهاهای آمینوی هموگلوبین را قنددار می‌کند. درصد هموگلوبین گلیکوزیله که به طور طبیعی ۵درصد است، در تناسب با غلظت گلوکز خون است. از آنجا که نیمه عمر یک گویچه سرخ معمولاً ۶۰ روز است، سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c})، متوسط گلوکز خون طی ۶ تا ۸ هفته گذشته را نشان می‌دهد. بنابراین اندازه‌گیری (HbA_{1c})، اطلاعات ارزشمندی به منظور کنترل دیابت قندی فراهم می‌کند.

نکات:

- میوگلوبین مونومریک است؛ هموگلوبین یک تترامر از دو نوع زیر واحد ($\alpha2\beta2$ در HbA) است. میوگلوبین و زیرواحدهای هموگلوبین، علیرغم تفاوت در ساختمان‌های نوع اول، ساختمان نوع دوم و سوم تقریباً مشابهی دارند.
- منحنی پیوند اکسیژن برای میوگلوبین هذلولی است، ولی برای هموگلوبین سیگموئیدی است که نتیجه برهم کنش‌های همکارانه در این تترامر است. این همکاری، توانایی هموگلوبین را برای برداشت O_2 در PO_2 ریه‌ها و همچنین تحویل O_2 در PO_2 ریه‌ها و همچنین تحویل O_2 در PO_2 بافت‌های محیطی را به حداکثر می‌رساند.
- میل ترکیبی نسبی هموگلوبین‌های مختلف به اکسیژن به صورت P۵۰ نشان داده می‌شود که برابر با مقداری از PO_2 است که آنها را به حالت نیمه اشباع با O_2 در می‌آورد.

- هنگامی که هموگلوبین اکسیژنه می‌شود، آهن، هیستیدین و رزیدوهای متصل، به طرف حلقه هِم حرکت می‌کنند. تغییرات آرایش فضایی همراه با اکسیژناسیون، شامل گسستن پیوندهای نمکی و سست‌شدن ساختمان نوع چهارم است که اتصال مولکول‌های بعدی O_2 را تسهیل می‌کنند.
- ۲ و ۳- بیس‌فسفوگلیسرات (BPG)، در حفره مرکزی داکسی Hb با زیرواحدهای β تشکیل پیوندهای نمکی می‌دهد که به داکسی Hb پایداری می‌بخشد. هنگام اکسیژناسیون، حفره مرکزی کوچک‌شده BPG با فشار خارج شده و ساختمان نوع چهارم سست می‌شود.
- هموگلوبین همچنین در انتقال CO_2 و پروتون از بافت‌ها به ریه‌ها نقش دارد.

۱) تمایل فرم R برای اتصال به O_2 بیشتر است، اتصال O_2 به Hgb در حالت آسیب باعث تغییر آن به حالت R می‌شود، این تغییر همراه با تغییراتی در موقعیت گروه‌های R اسیدآمینه مهم اطراف هم صورت می‌گیرد.

۲) اثر تعاونی مثبت در Hgb: اتصال یک O_2 به Hgb اتصال O_2های بعدی را تسهیل می‌کند.

سؤالات فصل هشتم

۱. در ساختمان گلوتاتیون تمام اسید آمینه‌های زیر موجود است به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) اسید گلوتامیک   ب) سیستئین
ج) گلایسین   د) پرولین

۲. کدام‌یک ساختمان مارپیچ آلفا را ناپایدار می‌کنند؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) گلایسین   ب) آلانین
ج) والین   د) لوسین

۳. کدام زوج اسید آمینه‌های زیر صرفاً کتوژنیک است؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) لوسین - فنیل‌آلانین   ب) لیزین - آرژنین
ج) لوسین - لیزین   د) تیروزین - تریپتوفان

۴. تمام عبارات زیر در مورد پیوند پپتیدی درست است به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) تا حدودی خاصیت پیوند دوگانه دارد.
ب) در کنفورماسیون سیس پایدارتر است.
ج) مسطح می‌باشد.
د) چرخش حول پیوند کربن کربونیل به نیتروژن محدود است.

۵. در آزادسازی اکسیژن از هموگلوبین در بافت‌ها طبق اثر بور، کدام مورد اثر بارزتری دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) افزایش PH
ب) کاهش CO_2
ج) افزایش یون هیدروژن
د) کاهش ۲و۳ بیس‌فسفو گلیسرات

۶. در واکنش‌های متیلاسیون، کدام‌یک از اسید آمینه‌های زیر دهنده گروه متیل است؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) هیستیدین   ب) آرژینین
ج) لیزین   د) متیونین

۷. خاصیت آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون مربوط به کدام‌یک از عوامل زیر است؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) سولفات
ب) هیدروکسیل
ج) کربوکسیل
د) سولفیدریل

۸. تمام موارد زیر به‌وسیله آلبومین انتقال می‌یابند به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) اسید چرب
ب) بیلی‌روبین
ج) کلسیم
د) کلسترول

۹. کدام‌یک از عوامل زیر میل ترکیبی هموگلوبین به اکسیژن را افزایش می‌دهد؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) CO
ب) وجود ۲ و ۳ بیس‌فسفو گلیسرات
ج) CO_2
د) یون هیدروژن

۱۰. کدام‌یک از اسید آمینه‌های زیر در انتقال نیتروژن بین بافتی، کاهش آمونیاک و تعادل اسید - باز نقش مهمی دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) آلانین
ب) گلوتامین
ج) گلوتامات
د) آسپاراژین

۱۱. همه عوامل زیر فرم T هموگلوبین را پایدار می‌کنند به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) CO_2
ب) CO
ج) یون هیدروژن
د) ۲و۳ بیس‌فسفو گلیسرات

۱۲. کدام اسید آمینه در PH فیزیولوژیک، بار خالص مثبت دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) فنیل‌آلانین
ب) تریپتوفان
ج) گلوتامات
د) لیزین

۱۳. همه آمینواسیدهای زیر حاوی گروه هیدروکسیل هستند به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) تیروزین
ب) فنیل‌آلانین
ج) سرین
د) ترئونین

۱۴. کدام‌یک از اسید آمینه‌های زیر باید از رژیم غذایی بیمار مبتلا به **MSUD** (بیماری ادرار شربت افرا) حذف شود؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) والین
ب) لیزین
ج) فنیل‌آلانین
د) متیونین

۱۵. در کودکی به‌دلیل نقص در سنتز یک پروتئین، استخوان‌های شکننده و شکستگی‌های گسترده ایجاد شده است. نقص در کدام پروتئین عامل این بیماری است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) کلاژن
ب) الاستین
ج) میوزین
د) تروپونین

۱۶. کدام‌یک از اسید آمینه‌های زیر پیش‌ساز نیاسین است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) فنیل‌آلانین
ب) تیروزین
ج) ترئونین
د) تریپتوفان

۱۷. همه اسید آمینه زیر در ساختمان پروتئین‌ها یافت می‌شوند به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) آرژینین
ب) هیستیدین
ج) تریپتوفان
د) اورنیتین

۱۸. نقص در بیوسنتز تتراهیدروبیوپترین با افزایش سطح کدام اسیدآمینه همراه است؟

الف) فنیل‌آلانین
ب) تیروزین
ج) هیستیدین
د) گلیسین

۱۹. در بیوسنتز کراتین کدام اسیدهای آمینه شرکت دارند؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) آرژینین – سیستئین – هیستیدین

ب) سرین – آرژینین – سیستئین

ج) آلانین – هیستیدین – لیزین

د) گلایسین – متیونین – آرژینین

۲۰. تمام اسیدآمینه‌های زیر می‌توانند در تأمین قند خون در گرسنگی طولانی شرکت کنند به‌جز؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) لوسین

ب) سرین

ج) آلانین

د) گلوتامات

پاسخ‌نامه فصل هشتم

سؤال	پاسخ
۱	د
۲	الف
۳	ج
۴	ب
۵	ج
۶	د
۷	د
۸	د
۹	الف
۱۰	ب
۱۱	ب
۱۲	د
۱۳	ب
۱۴	الف
۱۵	الف
۱۶	الف
۱۷	د
۱۸	الف
۱۹	د
۲۰	الف

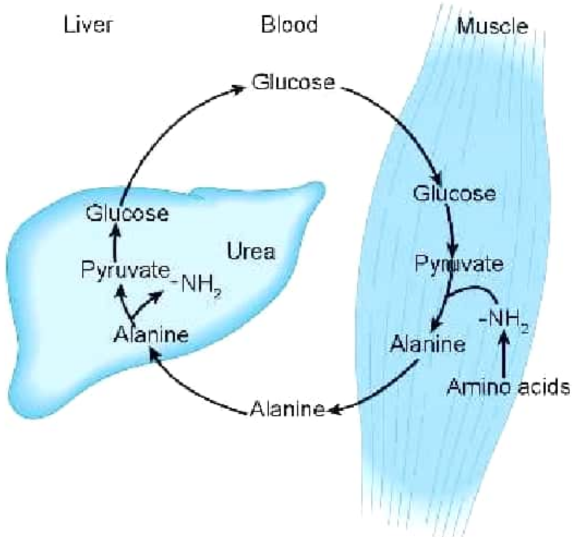
فصل ۹

متابولیسم اسیدهای آمینه و پروتئین‌ها

سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری

آنزیم‌های گلوتامات دهیدروژناز، گلوتامین سنتاز و ترنس‌آمینازها در بیوسنتز اسیدهای آمینه نقش‌های اصلی را به عهده دارند.

گلوتامات و گلوتامین از α- کتوگلوتارات به وسیله آنزیم گلوتامات دهیدروژناز سنتز می‌شود. آلانین با ترنس‌آمیناسیون پیروات تولید می‌شود.



شکل ۱-۹. چرخهٔ آلانین- گلوکز. آلانین در ماهیچه با ترانس آمیناسیون پیروات مشتق از گلوکز تولید می‌شود و به داخل جریان خون رها می‌شود و توسط کبد برداشت می‌شود. در کبد، اسکلت کربنی آلانین دوباره به گلوکز تبدیل شده و به داخل جریان خون آزاد می‌شود که در آنها برای برداشت و ساخت مجدد آلانین در دسترس ماهیچه قرار می‌گیرد.

آسپارتات که از طریق ترنس‌آمیناسیون اگزالواستات ایجاد می‌شود و تبدیل آن به آسپارژین به وسیله آنزیم آسپارژین سنتاز انجام می‌شود. سرین از ۳- فسفرگلیسرات تشکیل می‌شود و گلیسین با واسطه ترنس‌آمینازها از گلی‌اگزالات و گلوتامات یا آلانین حاصل می‌شود. پرولین از گلوتامات، سیستئین از متیونین و تیروزین از فنیل آلانین به وسیله آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز ساخته می‌شود. هیدروکسی پرولین و هیدروکسی لیزین نیز به طور عمده در ساختمان کلاژن وجود دارند.

جدول ۱-۹. نیازهای اسیدآمینه‌ای انسان

ضروری	غیرضروری
آرژنین[1]	آلانین
هیستیدین	آسپارژین
ایزولوسین	آسپارتات
لوسین	سیستئین
لیزین	گلوتامات
متیونین	گلوتامین
فنیل‌آلانین	گلیسین
ترئونین	هیدروکسی پرولین[2]
تریپتوفان	هیدروکسی لیزین[2]
والین	پرولین
	سرین
	تیروزین

۱) «نیمه ضروری» به مقادیر ناکافی برای رشد کودکان سنتز می‌شود.

۲) برای سنتز پروتئین ضروری نیست، بلکه طی پردازش کلاژن پس از ترجمه تشکیل می‌شود.

پروتئین‌های خارج سلولی، پروتئین‌های مربوط به غشا و پروتئین‌های داخل سلولی و دارای عمر طولانی، به وسیله فرآیندهای مستقل از ATP لیزوزوم تجزیه می‌شوند. در مقابل، تجزیه پروتئین‌های غیرطبیعی و سایر پروتئین‌هایی که نیمه عمر کوتاهی دارند، به ATP و یوبیکوئیتین نیاز دارد و در سیتوزول رخ می‌دهد.

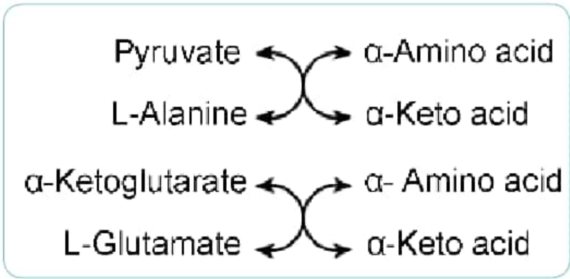
بیوسنتز اوره

بیوسنتز اوره به چهار مرحله تقسیم می‌شود:

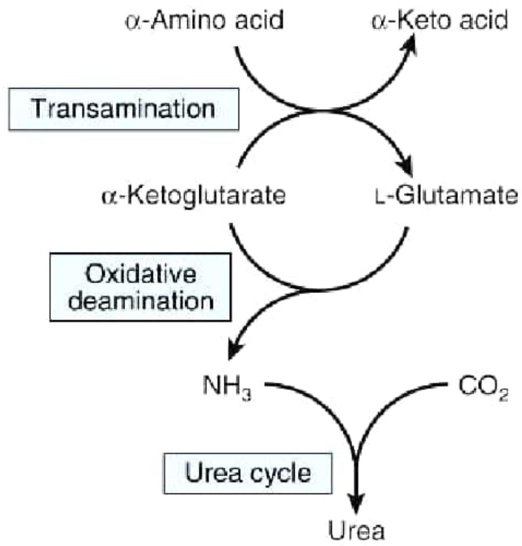
- ۱) ترنس‌آمیناسیون
- ۲) دِآمیناسیون اکسیداتیوگلوتامات
- ۳) انتقال آمونیاک
- ۴) واکنش‌های چرخه اوره

با وجودی که ترنس آمیناسیون بر روی اغلب اسیدهای آمینه صورت می‌گیرد، استثناهایی نیز در این مورد وجود دارند، که عبارتند از: لیزین، توئونین، پرولین و هیدروکسی پرولین. پیریدوکسال ـ فسفات (PLP) در جایگاه کاتالتیک کلیه ترانس آمینازها و بسیاری از آنزیم‌های دیگر که اسیدهای آمینه سوبسترای آنها هستند، قرار دارد.

آلانین ـ پیرووات آمینو ترانسفراز (آلانین آمینوترانسفراز) و گلوتامات – α – کتوگلوتارات آمینوترانسفراز (گلوتامات آمینو ترانسفراز) کاتالیزور انتقال گروه‌های آمینه به پیرووات (تشکیل آلانین) و به α – کتوگلوتارات (تشکیل گلوتامات) هستند.

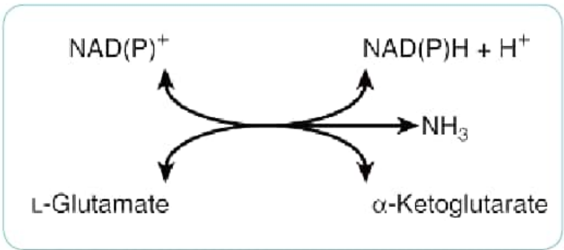


شکل ۲-۹. آلانین آمینوترانسفراز (بالا) و گلوتامات آمینوترانسفراز (پایین).



شکل ۳-۹. جریان کلی نیتروژن در کاتابولیسم اسیدآمینه.

L‌ـ‌گلوتامات دهیدروژناز یک موقعیت مرکزی در متابولیسم نیتروژن دارد. گروه‌های نیتروژن α–آمین اسیدهای آمینه به α– کتوگلوتارات منتقل شده، تشکیل L– گلوتامات می‌دهند. L– گلوتامات دهیدروژناز (GDH) که می‌تواند از NAD^+ یا $NADP^+$ استفاده نماید، این نیتروژن را به صورت آمونیاک رها می‌سازد. تبدیل نیتروژن گروه‌های α– آمین گلوتامات به آمونیاک نیازمند عملکرد هماهنگ گلوتامات آمینوترانسفراز و گلوتامات دهیدروژناز است. فعالیت گلوتامات دهیدروژناز کبدی به‌وسیله مهارکننده‌های آلوستریک NADH، GTP، ATP و فعال کننده آلوستریک ADP تنظیم می‌شود. واکنش GDH به‌سهولت درجهت عکس انجام می‌شود و در بیوسنتز اسیدهای آمینه نقش ایفا می‌کند.



شکل ۴-۹. واکنش L‌ـ‌گلوتامات دهیدروژناز

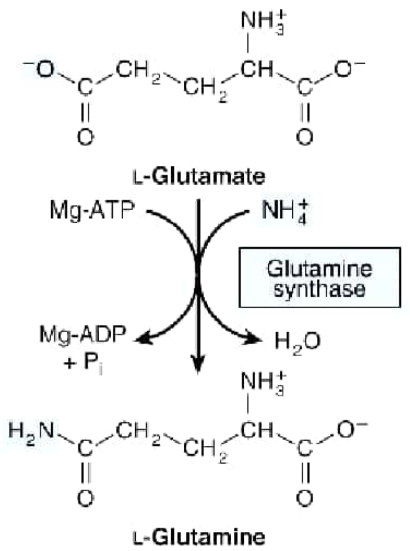
مسمومیت با آمونیاک تهدیدکننده حیات است.

آمونیاک تولیدشده به‌وسیله باکتری‌های روده‌ای که وارد جریان ورید باب شده‌اند و همچنین آمونیاک تولید شده به‌وسیله بافت‌ها، به‌سرعت به‌وسیله کبد برداشت می‌شود و به اوره تبدیل می‌شود. در حالت طبیعی آمونیاک تنها به مقدار بسیار نادری (۱۰ −۲۰ µg/dL) در خون محیطی وجود دارد. وجود این حالت ضروری است، چرا که حتی مقادیر اندک آمونیاک بـرای دستگاه عصبی مرکزی سمی هستند. اگر جـریان خون باب از کبد عبور نکند، ممکن است میزان آمونیاک موجود در خون سیستمیک به سطوح سمی برسد. این حالت متعاقب اختلال شدید عملکرد کبد یا پیدایش ارتباطات جانبی بین وریدهای باب و سیستمیک (نظیر آنچه که ممکن است در سیروز روی دهد)، ایجاد می‌شود. علایم مسمومیت با آمونیاک[1] عبارتند از: لرزش، نامفهوم‌شدن تکلم، تاری دید و در موارد شدید اغما و مرگ. یکی از مکانیسم‌های سمی‌بودن آمونیاک برای مغز این است که آمونیاک با α− کتوگلوتارات واکنش می‌دهد و ایجاد گلوتامات می‌کند که باعث کاهش سطح α−کتوگلوتارات می‌شود. کمبود حاصل در سطح α−کتوگلوتارات عملکرد چرخهٔ اسیدتری کربوکسیلیک (TCA) را در نورون‌ها مختل می‌کند.

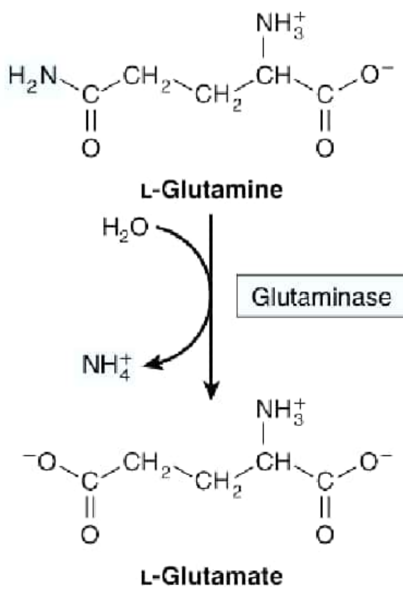
گلوتامین سنتتاز آمونیاک را به صورت گلوتامین تثبیت می‌کند. تشکیل گلوتامین به وسیله آنزیم میتوکندریایی گلوتامین سنتتاز کاتالیز می‌شود یکی از وظایف گلوتامین جـدا و ذخیره کردن آمونیاک به شکل غیرسمی است.

گلوتامیناز و آسپاراژیناز، گلوتامین و آسپاراژین را دآمیده می‌کنند.

گلوتامین سنتتاز نقش عمده‌ای در سم‌زدایی آمونیاک، جـریان نیتروژن بین ارگان‌هـا و هموستـاز اسید – باز دارد. آزاد شدن هیدرولیتیک نیتروژن آمیدی گلوتامین به صورت آمونیاک، کـه کـاتـالیـزور آن گلوتـامیناز است، به شدت به سمت تشکیل گلـوتـامات پیش می‌رود. لذا، گلوتامین سنتتاز و گلوتامیناز، کاتالیزورهای تبدیل یـون آمونیوم آزاد و گلوتامین به یکدیگرند. کاتالیزور واکنش مشابه، L− آسپاراژیناز است.



شکل ۵-۹. واکنش گلوتامین سنتتاز. این واکنش به شدت در جهت سنتز گلوتامین پیش می‌رود.



شکل ۶-۹. واکنش گلوتامیناز که به صورت برگشت‌ناپذیر در جهت تشکیل گلوتامات و NH_4^+ پیش می‌رود. توجه داشته باشید که نیتروژن ـ آمین برداشته نمی‌شود، بلکه نیتروژن آمیدی برداشت می‌شود.

1. Ammonia intoxication

برای سنتز ۱ مول اوره، به ۳ مول ATP و ۱ مول یون آمونیوم و ۱ مول نیتروژن α- آمین آسپارتات احتیاج است. پنج آنزیم، کاتالیزور واکنش‌های شماره‌گذاری شده هستند. از بین شش اسیدآمینه‌ای که در این واکنش‌ها شرکت می‌نمایند، N- استیل گلوتامات فقط به عنوان یک فعال کننده آنزیمی عمل می‌کند. سایر آنزیم‌ها به عنوان حامل اتم‌هایی که در نهایت به اوره تبدیل می‌شوند، عمل می‌نمایند. در پستانداران، نقش متابولیک اصلی اورنیتین، سیترولین و آرژینیوسوکسینات سنتز اوره است. بیوسنتز اوره یک فرآیند چرخه‌ای است. اورنیتین مصرف شده در واکنش ۲ مجدداً در واکنش ۵ تولید می‌شود و در این بین هیچ گونه اورنیتین، سیترولین، آرژینینوسوکسینات یا آرژینینی به دست نیامده یا از بین نمی‌رود. با وجود این، یون آمونیوم، CO_2، ATP و آسپارتات مورد مصرف قرار می‌گیرند. برخی از واکنش‌های مربوط به سنتز اوره در ماتریکس میتوکندری روی می‌دهند، در حالی که سایر واکنش‌ها در سیتوزول صورت می‌گیرند.

کارباموئیل فسفات سنتاز I، بیوسنتز اوره را آغاز می‌کند

بیوسنتز اوره با ترکیب دی‌اکسیدکربن، آمونیاک و ATP برای تشکیل کارباموئیل فسفات آغاز می‌شود؛ کاتالیزور واکنش فوق، کارباموئیل فسفات سنتاز I است. کاربامویل فسفات سنتاز II یک آنزیمی سیتوزولی است که به جای آمونیاک از گلوتامین به عنوان دهنده نیتروژن استفاده کرده، در بیوسنتز پیریمیدین دخیل است . عملکرد هماهنگ GDH و کارباموئیل فسفات سنتاز I، نیتروژن را به سوی کاربامویل فسفات که ترکیبی با پتانسیل بالای انتقال گروهی است، هدایت می‌کند. کارباموئیل فسفات سنتاز I آنزیم محدود کننده سرعت واکنش چرخه اوره است. این آنزیم تنظیم کننده، تنها در حضور فعال کننده آلوستریک N_ استیل گلوتامات فعالیت می‌کند و تمایل سنتاز به ATP را افزایش می‌دهد. برای تشکیل کاربامویل فسفات به ۲ مول ATP احتیاج است. یک ATP به عنوان دهنده فسفات عمل می‌کند. از تبدیل ATP دوم به AMP و پیروفسفات، همراه با هیدرولیز پیروفسفات به ارتوفسفات، نیروی محرک برای تشکیل پیوند آمیدی و پیوند مختلط اسید آنهیدری کاربامویل فسفات فراهم می‌شود. واکنش پیچیده فوق، مرحله به مرحله انجام می‌گیرد. از واکنش بیکربنات و ATP، کاربامویل فسفات و ADP تشکیل می‌شود. سپس آمونیاک جانشین ADP شده، کاربامات و ارتوفسفات تشکیل می‌شود. در نهایت، از فسفریلاسیون کاربامات به‌وسیله ATP دوم کاربامویل فسفات تشکیل می‌شود.

از ترکیب کاربامویل فسفات و اورنیتین، سیترولین تشکیل شود.

L_اورنیتین ترانس کاربامویلاز، کاتالیزور واکنش انتقالی بخش کاربامویل کاربامویل فسفات به اورنیتین است و بر اثر عمل آن، سیترولین و ارتوفسفات تشکیل می‌شود. با وجودی که این واکنش در ماتریکس میتوکندریایی صورت می‌گیرد، تشکیل اورنیتین و متابولیسم سیترولین در سیتوزول اتفاق می‌افتد.

ورود اورنیتین به داخل میتوکندری و خروج سیترولین از آن، در دستگاه‌های انتقالی غشای داخلی میتوکندری صورت می‌گیرد

از ترکیب سیترولین و آسپارتات، آرژینینوسوکسینات تشکیل می‌شود.

واکنش آرژینینوسوکسینات سنتاز، آسپارتات و سیترولین را از طریق گروه آمین آسپارتات به یکدیگر متصل کرده، نیتروژن دوم اوره را فراهم می‌سازد. واکنش فوق به ATP نیاز دارد و تشکیل واسطه سیترولیل – AMP طی آن صورت می‌گیرد. پس از جایگزینی AMP به‌وسیله آسپارتات، آرژینینوسوکسینات تشکیل می‌شود.

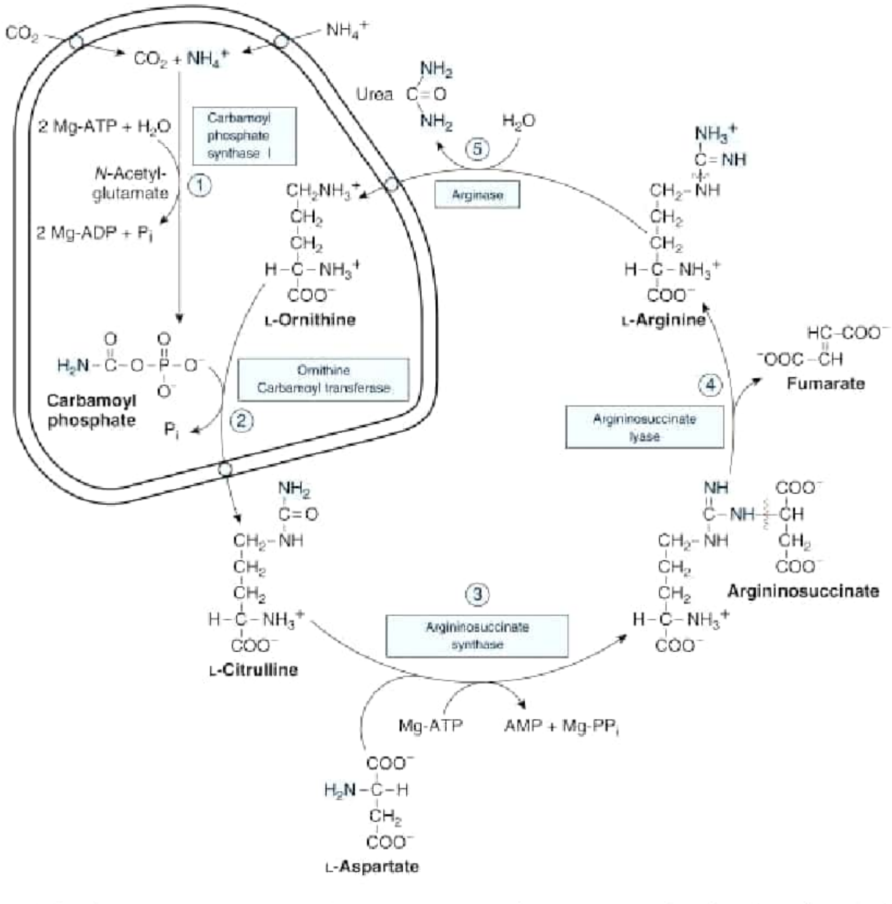
از شکستن آرژینینوسوکسینات، آرژینین و فومارات تشکیل می‌شود.

کاتالیزور شکستن آرژینینوسوکسینات آرژینینوسوکسیناز است و در نتیجهٔ آن نیتروژن در آرژینین حاصل باقی

می‌ماند و اسکلت آسپارتات به صورت فومارات آزاد می‌شود. از اضافه‌شدن آب به فومارات، L- مالات تشکیل می‌شود که متعاقب آن اکسیداسیون وابسته به NAD^+ آن را به اگزالواستات تبدیل می‌کند. اگرچه این دو واکنش، مشابه واکنش‌های چرخه اسیدسیتریک هستند، کاتالیزور آنها فوماراز و مالات دهیدروژناز سیتوزولی‌اند. ترانس‌آمیناسیون اگزالواستات به‌وسیله گلوتامات آمینوترانسفراز، مجدداً آسپارات را تولید می‌کند. لذا، اسکلت کربنی آسپارتات – فومارات به عنوان حاملی برای انتقال نیتروژن گلوتامات به پیش‌ساز اوره عمل می‌کند.

از شکستن آرژینین، اوره آزاد شـــده، اورنیتین مجدداً تشکیل می‌شود

واکنش انتهایی چرخه اوره، شکسته شدن هیدرولیتیک گروه گوانیدین آرژینین است که کاتالیزور آن آرژیناز کبدی است و بر اثـر آن اوره آزاد می‌شود محصول دیگر یعنی اورنیتین، مجدداً وارد میتوکندری می‌شود و در نوبت‌های بعدی چرخهٔ اوره شرکت می‌کند، اورنیتین و لیزین، مهار کننده‌های پرقدرتی برای آرژیناز هستند و با آرژینین رقابت می‌کنند. آرژینین، همچنین به عنوان پیش‌ساز شل کننده عضلانی قوی نیتریک اکسید (NO) در واکنش وابسته به کلسیمی که کاتالیزور آن NO سنتاز است، عمل می‌کند.



شکل ۷-۹. واکنش‌ها و واسطه‌های بیوسنتز اوره. گروه‌های حاوی نیتروژن که در تشکیل اوره شرکت دارند، سایه زده شده‌اند. واکنش‌های (۱) و (۲) در ماتریکس میتوکندری‌های کبدی و واکنش‌های (۳) و (۴) و (۵) در سیتوزول کبدی صورت می‌گیرند. CO_2 (به صورت بیکربنات)، یون آمونیوم، اورنیتین و سیترولین، از طریق حاملین اختصاصی موجود در غشای داخلی میتوکندری‌های کبدی وارد ماتریکس میتوکندری می‌شوند.

◂ تفاوت کاربـاموئیل فسفات سنتتاز I و II: نـوع II بـرخلاف I یک آنزیم سیتوزولی است که به جـای آمونیاک، از گلوتامین به عنوان دهنده نیتروژن استفاده کرده، در بیوسنتز پیریمیدین‌ها دخیل است. کارباموئیل فسفات سنتتاز I آنزیم محدودکننده سرعت واکنش چرخه اوره است. این آنزیم تنظیم‌کننده، تنها در حضور فعال‌کننده آلوستریک N–استیل گلوتامات فعالیت می‌کند و تمایل سنتتاز به ATP را افزایش می‌دهد. برای تشکیل کارباموئیل فسفات به ۲ مول ATP احتیاج است.

◂ حـاصلِ عمل آنـزیم آرژنینو سوکسیناز، فومارات است که از اضافه‌شدن آب به فومارات، L– مالات تشکیل می‌شود و متعاقب آن از اکسیداسیون وابسته به NAD^+ مالات، اگزوالواستات حاصل می‌شود اگرچه این دو واکنش، مشابه واکنش‌های چرخه اسیدسیتریک هستند، کـاتالیزور آنها فـوماراز و مالات دهیدروژنـاز سیتوزولی هستند.

◂ کارباموئیل فسفات سنتاز I، آنزیم پیشاهنگ چرخه اوره است، فعالیت کارباموئیل فسفات سنتتاز I به وسیله استیل گلوتامات تعیین می‌شود. سطح وضعیت پایدار این ماده با سرعت سنتز آن از استیل –COA و گلوتامات و هیدرولیز آن به استات و گلوتامات معین می‌شود.

اختلالات چرخهٔ اوره با افزایش سطح آمونیاک خون، آنسفالوپاتی و آلکالوز تنفسی مشخص می‌شود. چهار نوع از این ۵ بیماری متابولیک، یعنی کمبود کربومیل فسفات سنتتاز، اورنیتین ترانس کربامیلاز، آرژنینوسوکسینات سنتتاز و آرژنینوسوکسینات لیاز، به تجمع پیش‌سازهای اوره که عمدتاً آمونیاک و گلوتامین هستند، منجر می‌شوند. سمیت آمونیاک در صورتی که بلوک متابولیک در واکنش‌های ۱ یا ۲ اتفاق افتد، شدیدتر است چرا که اگر سیترولین هم قابل ساخت باشد، باز تعدادی آمونیاک به شکل اتصال کووالانسی با یک متابولیت آلی، برداشت می‌شود.

علائم بالینی مشترک در تمام اختلالات چرخهٔ اوره، شامل استفراغ، خودداری از مصرف غذاهای با محتوای پروتئینی بالا، آتاکسی متناوب، تحریک‌پذیری، لتارژی و عقب‌ماندگی ذهنی شدید هستند. بدترین تظاهر بالینی در شیرخواران کاملاً ترم اتفاق می‌افتد که در ابتدا ظاهر طبیعی دارند اما بعداً به لتارژی پیشرونده، کاهش دمای بدن و وقفهٔ تنفسی ناشی از سطوح بالای پلاسمایی آمونیاک دچار می‌شوند. تابلوی بالینی و درمان تمام این پنج اختلال، شبیه به هم هستند. با مصرف مقادیر کم اما در وعده‌های متعدد غذاهای حاوی پروتئین پائین می‌توان با به‌حداقل‌رساندن آسیب مغزی، بهبود قابل توجهی کسب کرد. هدف از رژیم درمانی تأمین پروتئین، آرژینین و انرژی کافی برای رشد و نمو توأم با به حداقل رساندن نگرانی‌های موجود در زمینهٔ این بیماری‌ها است.

کربومیل فسفات سنتتاز ۱

وجود N_ استیل گلوتامات برای فعال‌سازی کربومیل فسفات سنتتاز I لازم است. نقایص کربومیل فسفات سنتتاز I، مسئول بیماری متابولیک نسبتاً نادری (با شیوع تقریبی $\frac{۱}{۶۲۰۰۰}$) به نام «هیپرآمونیمی نوع ۱» است.

N– استیل گلوتامات سنتتاز

وجود N_استیل گلوتامات سنتتاز (NAGS) که واکنش تشکیل N– استیل گلوتامات از استیل کوآوگلوتامات را کاتالیز می‌کند، برای فعال‌سازی کربومیل فسفات سنتتاز ۱ ضروری است.

در حالی که تابلوی بالینی و بیوشیمی کمبود NAGS از حالات ناشی از کمبود در فسفات سنتتاز ۱ قابل تفکیک نیست، ممکن است کمبـود NAGS بـه N– استیل گلوتامات تجویز شده جواب دهد.

انتقال‌دهنده اونی‌تین

سنــدرم هـایپــراورنی تینمـی، هـایپرآمــونمی و هوموسـیترولینوری (سـندرم HHH) براثـر جهـش ژن ORNT1 ایجـاد می‌شـود کـه انتقال‌دهنـده اورنی‌تیـن

غشـاء میتوکنـدری را کـد می‌کنـد. در غیـاب گیرنـده اورنی‌تیـن طبیعـی، فسـفات کربوموئیـل میتوکنـدری باعـث کربونیله‌شـدن لیزین به هوموسـیترولین می‌شـود و بـه هوموسـیترولینمی می‌انجامـد.

اورنی‌تین ترانس کربوموئیلاز

کمبود وابسته به X که «هایپرآمونمی تیپ۲» نامیده می‌شود منعکس‌کنندۀ نقص در اورنی‌تین ترانس کربومیلاز است. مادران افراد مبتلا نیز دچـار هایپرآمونمی و عدم تحمل غذاهای پر پروتئین هستند. سطح گلوتامات در خـون، CSF و ادرار افـزایش یافته که احتمالاً به علت افزایش سنتز گلوتامین در پاسخ به افزایش سطح آمونیوم بافتی است.

آرژینوسوکسینات سنتاز

علاوه‌بر بیمارانی کـه فـاقد فعالیت آرژینوسوکسینات سنتاز هستند، افزایش ۲۵ برابری Km برای سیترولین نیز گـزارش شده است. در سیترولینمی حـاصله، سطح سیترولینمی در پلاسما و CSF افزایش یافته و روزانه ۲-۱ گرم سیترولین دفع می‌شود.

آرژینوسوکسیناز (آرژینوسوکسینات لیاز)

آرژینوسوکسینیک اسیدوری همراه بـا افـزایش سطح آرژینوسوکسینات در خون، CSF و ادرار با موهای شکننده و (تریکورکسیس ندوزا) مشخص می‌شود. انواع بـا شروع زودرس و دیـررس بیماری شناخته شده است. نقص متابولیک در آرژینوسوکسیناز است.

می‌توان با آزمایش خـون بندنـاف یـا سلول‌های مایع آمنیوتیک انـدازه‌گیری سطح فعالیت آرژینوسوکسینات اریتروسیت‌ها به تشخیص رسید.

آرژیناز

هایپر آرژنینمی یک نقص اتوزومال مغلوب در ژن آرژیناز است. بـرخلاف سایـر اختلالات سیکل اوره، نخستین علامت هایپرآرژنینمی تا ۴-۲ سالگی ظاهر نمی‌شود.

سطح آرژینین در خـون و CSF افـزایش یافته است. الگوی اسیدآمینه ادرار که مشابه بـا لیزین – سیستینوری است می‌تواند حاکی از رقابت آرژینین یا لیزین و سیستین برای بازجذب در توبول کلیه باشد.

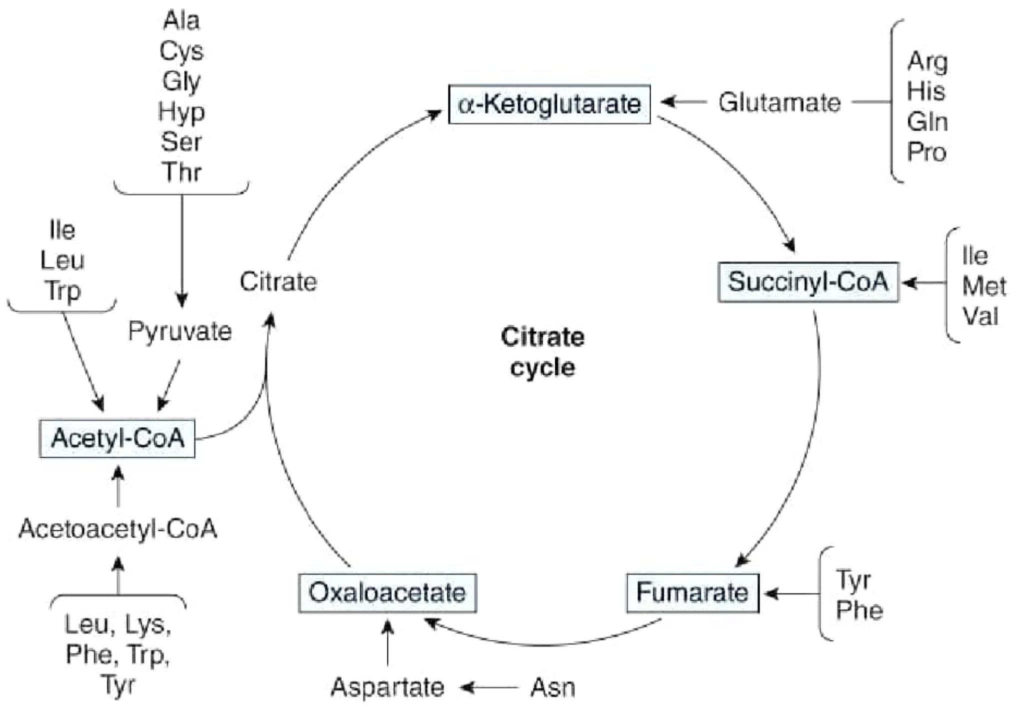
- ترانس آمیناسیون، نیتروزن اسید آمینه را به گلوتامات منتقل می‌کند. L- گلوتامات دهیدروژناز، یک موقعیت مرکزی در متابولیسم نیتروژن بر عهده دارد.
- گلوتامین سنتتاز، آمونیاک را به گلوتامین غیرسمی تبدیل می‌کند. سپس گلوتامیناز کبدی آمونیاک را برای مورد استفاده قرار گرفتن در سنتز اوره از گلوتامین آزاد می‌کند.
- CO_2 و NH_3 و نیتروژن آمیدآسپارتات منشأ اتم‌های اوره هستند.
- سنتز کبدی اوره قسمتی در داخل ماتریکس میتوکندریال و قسمتی در سیتوزول صورت می‌گیرد.
- تغییرات سطوح آنزیمی و تنظیم آلوستریک کاربامویل فسفات سنتتاز توسط N استیل گلوتامات سبب می‌شود که بیوسنتز اوره تنظیم گردد.

کاتابولیسم اسکلت کربنی اسیدهای آمینه

معمولاً تـرنس آمینـاسیون شروع‌کننده کـاتـابولیسم اسیدهای آمینه است. اسکلت هیدروکـربنی باقی‌مانده مطابق شکل به واسطه‌های آمفی‌بولیک تجزیه می‌شود.

آسپاراژین، آسپارتات، گلوتامین و گلوتامات

هـر چهار کـربن آسپاراژین و آسپارتـات اگزالواستات را تشکیل می‌دهند. واکنش‌های مشابهی گلوتـامین و گلوتامات را به α- کتوگلوتارات تبدیل می‌کنند هیچ‌گونه نقص متابولیک همراه با کاتابولیسم این چهار اسیدآمینه مشاهده نشده است.



شکل ۸-۹. واسطه‌های آمفی‌بولیک متشکل از اسکلت کربنی اسیدهای آمینه.

پرولین

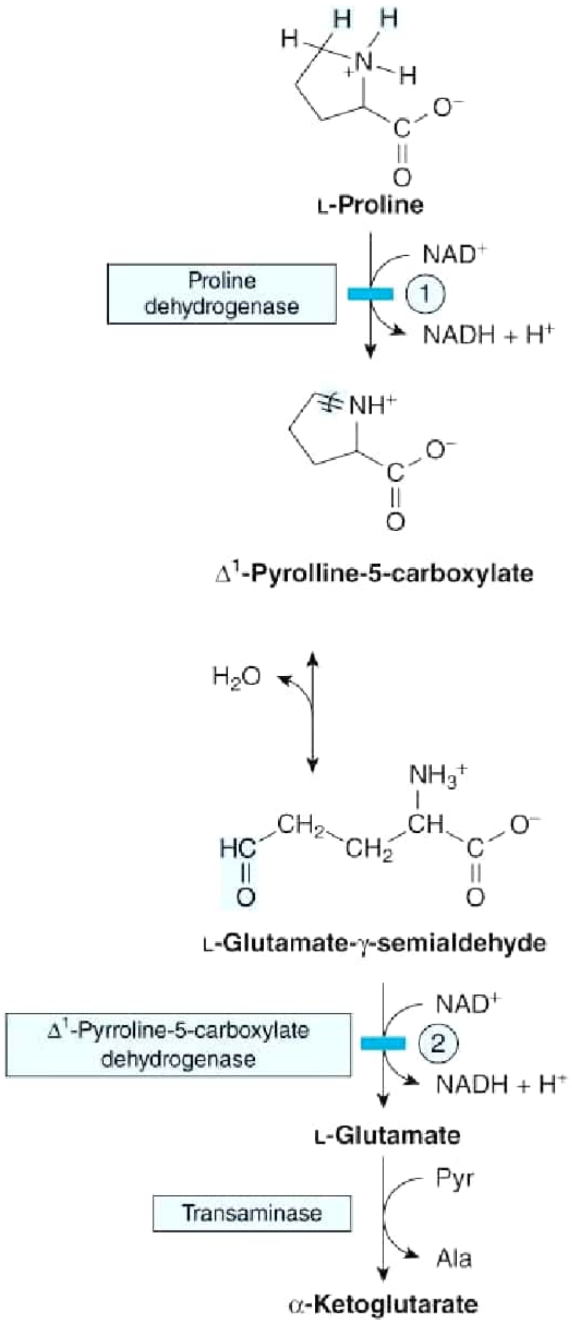
کاتابولیسم پـرولین در میتوکندری انجـام می‌شود. از آنجایی که پرولین در ترانس‌آمیناسیون شرکت نمی‌کند نیتروژن آن در تمام مراحل اکسیداسیون به دهیدروپرولین، بازگشایی حلقه[1] و اکسیداسیون به گلوتامات حفظ شده، و تنها طی ترانس‌آمیناسیون گلوتامات به α – کتوگلوتارات است که نیتروژن برداشته می‌شود.

دو نوع اختلال در متابولیسم پرولین وجود دارد. هر دوی آنها به صورت اتوزومال به ارث می‌رسند و با زندگی طبیعی در بزرگسالی منافاتی ندارند. بلوک متابولیک موجود در هیپرپرولینمی نوع I در پرولین دهیدروژناز است. هیچ نقص توأمی در کاتابولیسم هیدروکسی پرولین وجود ندارد. بلوک متابولیک موجود در هیپرپرولینمی نوع II در گلوتامات Y– سمی آلدهید دهیدروژناز است، آنـزیمی که در کاتابولیسم هیدروکسی پرولین نیز نقش دارد. از این‌رو متابـولیسم پرولین و متابولیسم هیدروکسی پرولین هر دو تحت تأثیر قرار می‌گیرند و هم Δ' – پرولین –۵– کربوکسیلات و هم Δ' – پرولین – ۳– هیدروکسی –۵– کربوکسسیلات دفع می‌شوند.

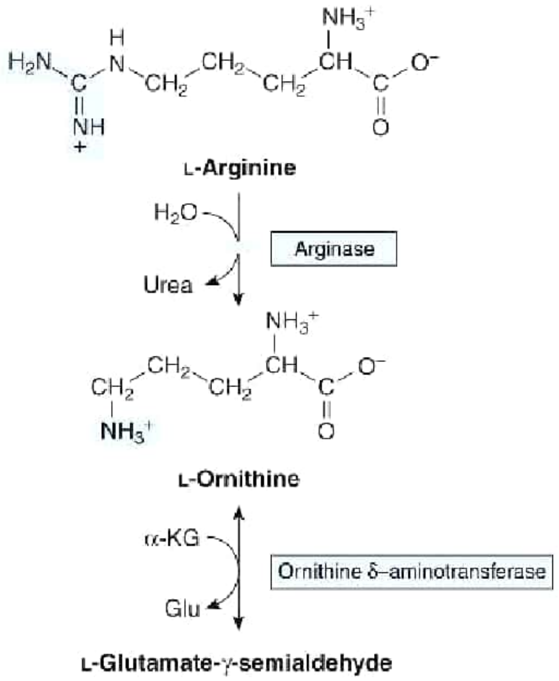
آرژنین و اورنیتین

آرژنیـن بـه اورنیتین، سـپس بـه گلوتامات Y– سـمی آلدهیـد تبدیـل می‌شـود کاتابولیسـم بعـدی بـه α- کتوگلوتارات، مشـابه آنچـه در بالا بـرای پرولین توضیح داده شـد، رخ می‌دهـد. جهش‌هـا در اورنیتیـن – σ- آمینوترانسـفراز سـطح اورنیتیـن پلاسـما و ادرار را بـالا می‌بـرد و سـبب آتروفـی مارپیچـی شـبکیه می‌شـود. درمـان شـامل محدودیت آرژنین در رژیم غذایی اسـت. در سـندروم هیپراورنیتینمـی – هیپرآمونیمـی کـه نقص در انتقـال متقابـل اورنیتیـن – سـیترولین اسـت، انتقـال اورنیتیـن به داخل میتوکندری جهت اسـتفاده در سـاخت اوره، معیـوب می‌شـود.

1. Ring open



شکل ۹-۹.(بالا) کاتابولیسم پرولین. شماره، نشان‌دهنده مکـان نقص‌های متابولیک در هیپرپرولینمی نــوع I: ① و نوع II ② هستند. (پایین) کاتابولیسم آرژنین. گلوتامات y – سمی آلدنید طبق شکل گلوتامات α- کتوگلوتارات را ایجاد می‌کند.

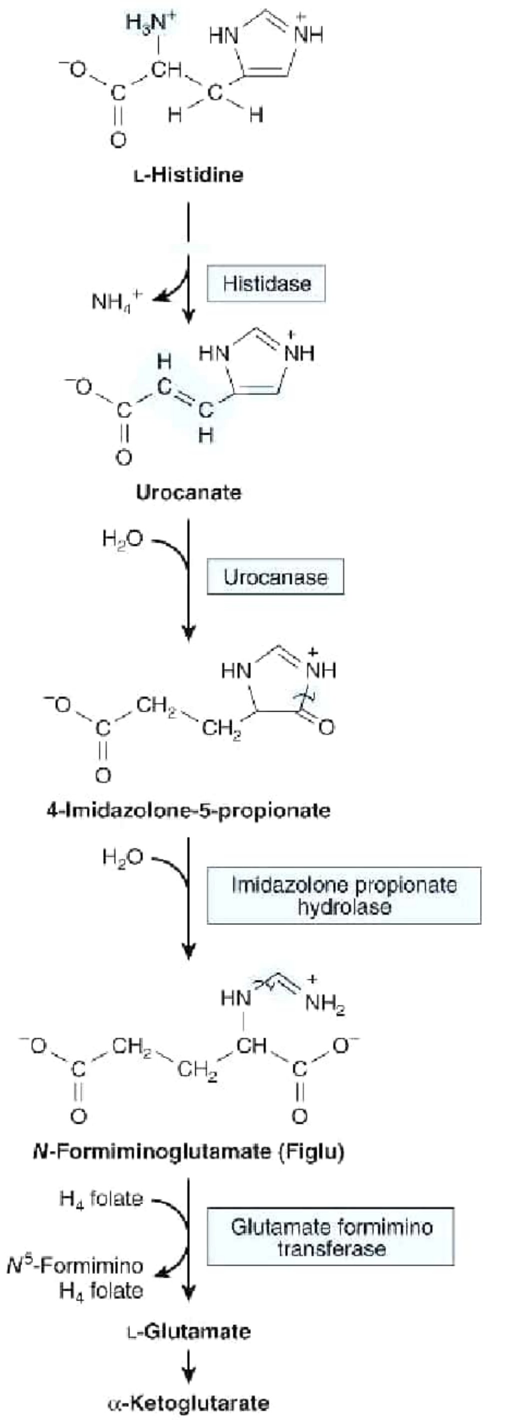


شکل ۱۰-۹. کاتابولیسم آرژینین. پاکسازی L-آرژینین که توسط آرژیناز کاتالیز می‌شود به تولید اوره و L – اورنیتین منجر می‌شود. این واکنش جایگاه نقص متابولیک در هیپرآرژینینمی را نشان می‌دهـد. انتقال بعدی L – اورنیتین به گلوتامات – y – سمی‌آلدئید با تبدیل به α - کتوگلوتارات دنبال می‌شود.

هیستیدین

کـاتـابولیسم هیستیدین از طـریق ایجـاد اوروکانات، ۴- ایمیدازولون -۵- پروپیونات و N- فریمینوگلوتامات (Figlu) پیش می‌رود. آن‌گاه، انتقال گروه فرمیمین مربوط به Figlu به تتراهیدروفولات باعث تشکیل گلوتامات و سپس α- کتوگلوتارات می‌شود و در کمبود اسیدفولیک، انتقال‌دهنده گروه فورمیمین دچار اختلال است و از راه ادرار دفع می‌شود Figlu متعاقب مصرف آزمایشی یک دوز هیستیدین، یک آزمون تشخیصی برای کمبود اسیدفولیک در اختیار می‌گذارد.

دو اختلال ظاهراً خوش‌خیم در کاتابولیسم هیستیدین شناخته شده‌اند که عبارتند از: هیستیدینمی و اوروکانیک اسیدوری که همراه با اختلال آنزیم هیستیداز هستند.



شکل ۱۱-۹. کاتابولیسم L-هیستیدین و تبدیل آن به α-کتوگلوتارات ($H4$ فولات، تتراهیدروفولات)، واکنشی که کاتالیزور آن هیستیداز است، جایگاه احتمالی نقص متابولیک در هیستیدینمی می‌باشد.

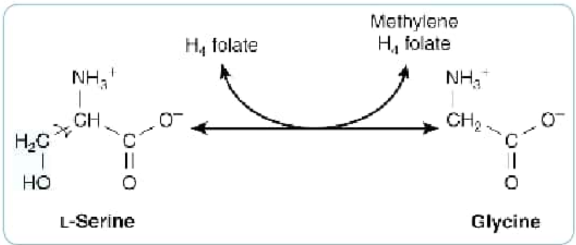
گلیسین

کمپلکس پاکسازی گلیسین موجود در میتوکندری‌های کبدی، گلیسین را به CO_2 و NH^{+4} تفکیک کرده، N^5، N^{10}ـ متیلن‌تتراهیدروفولات را تشکیل می‌دهد.

گلیسین + فولات + NH_4 + NAD^+ →

CO_2+ NH_3+ ۵,۱۰−CH_4 فولات + $NADH^+$ + H^+

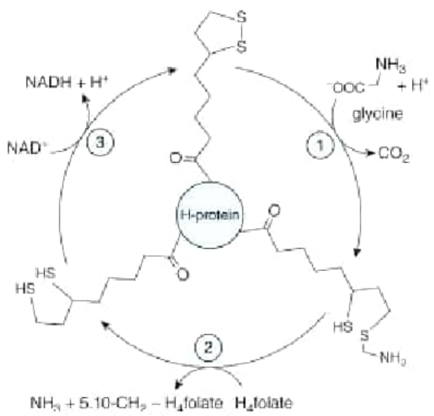
در هیپراوگزالوری اولیه نقص در کاتابولیسم گلیوکسیلات حاصل از دآمنیاسیون گلیسین وجود دارد. نقص در کاتابولیزه‌کردن گلی‌اگزالات ناشی دآمیناسیون گلیسین است. گلی‌اگزالات در نهایت به اگزالات اکسید می‌شود و به تشکیل سنگ ادراری، نفروکلسینوز و مرگ زودرس ناشی از نارسایی کلیه یا افزیش فشارخون می‌انجامد.



شکل ۱۲-۹. شکسته شدن قابل برگشت گلیسین به وسیله کمپلکس گلیسین سنتاز میتوکندریایی.

سرین

متعاقب تبدیل سرین به گلیسین که به‌وسیله آنزیم سرین هیدروکسی‌متیل ترانسفراز صورت می‌گیرد. کاتابولیسم سرین با گلیسین یکی می‌شود.



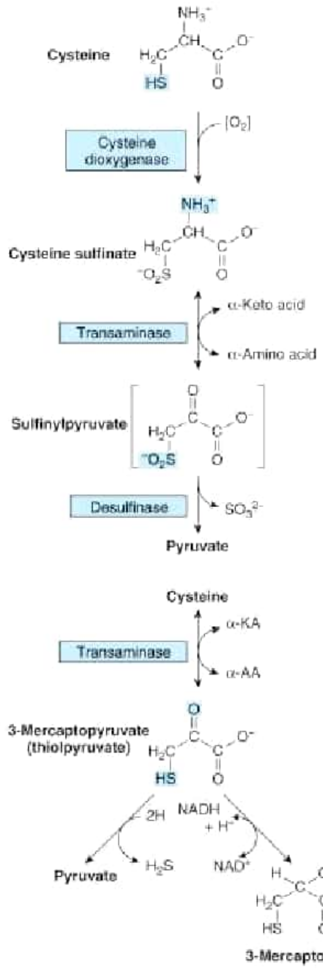
شکل ۱۳-۹. واکنش سرین هیدروکسی متیل ترانسفراز، که باعث تبدیل گلیسین و سرین به یکدیگر می‌شود. ($H4$ فولات، تترا هیدروفولات.)

آلانین

از ترانس آمیناسیون α – آلانین، پیرووات تشکیل می‌شود. شاید به دلیل نقش محوری در متابولیسم، هیچ نقص متابولیک شناخته شده‌ای در مورد کاتابولیسم α– آلانین وجود ندارد.

سیستئین

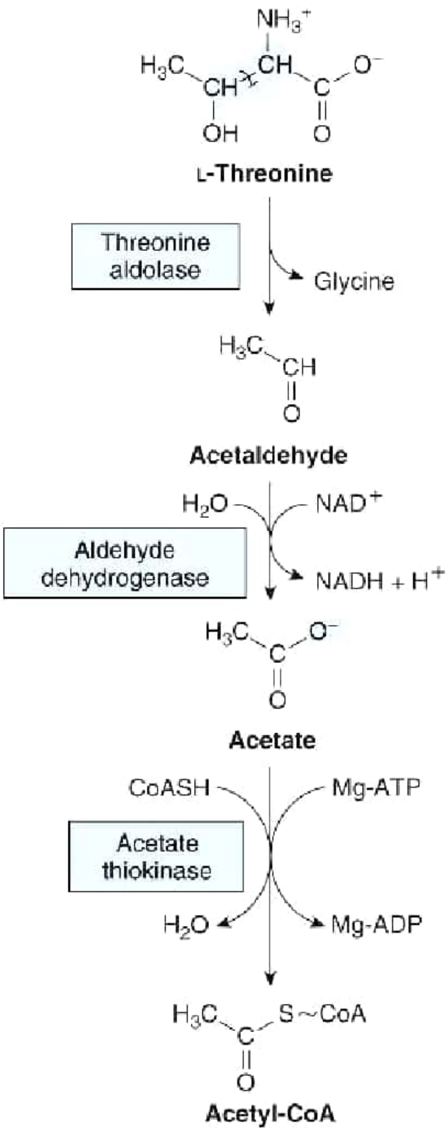
به وسیله دو مسیر جداگانه به پیروات تبدیل می‌شود. همچنین cystine ابتدا احیا شده، به cysteine تبدیل می‌شود. سیستینوری جزء بیماری‌های متابولیک ارثی مربوط به cysteine است که مطرح‌کننده نقص در مکانیسم‌های باز جذب کلیوی است و در توبول‌های کلیه این بیماران سنگ‌های سیستینی تشکیل می‌شود.



شکل ۱۴-۹. کاتابولیسم L – سیستئین از طریق مسیر سیستئین – سولفینات (بالا) و مسیر ۳ – مرکاپتوپیرووات (پایین).

سیستینوز بیماری ذخیره‌ای سیستئین است که علت نقص در انتقال سیستئین به وسیله حامل است که بلورهای سیستینی در بافت‌ها و اعضای بدن رسوب می‌کند هموسیستینوری نیز از جمله بیماری‌های مربوط با این اسید آمینه مربوط‌به اختلال در کاتابولیسم متیونین است.

ترئونین آلدولاز ترئونین را به استالدئید و گلیسین می‌شکند. آن‌گاه استالدئید اکسید می‌شود و استات حاصل به استیل – CoA تبدیل می‌شود.



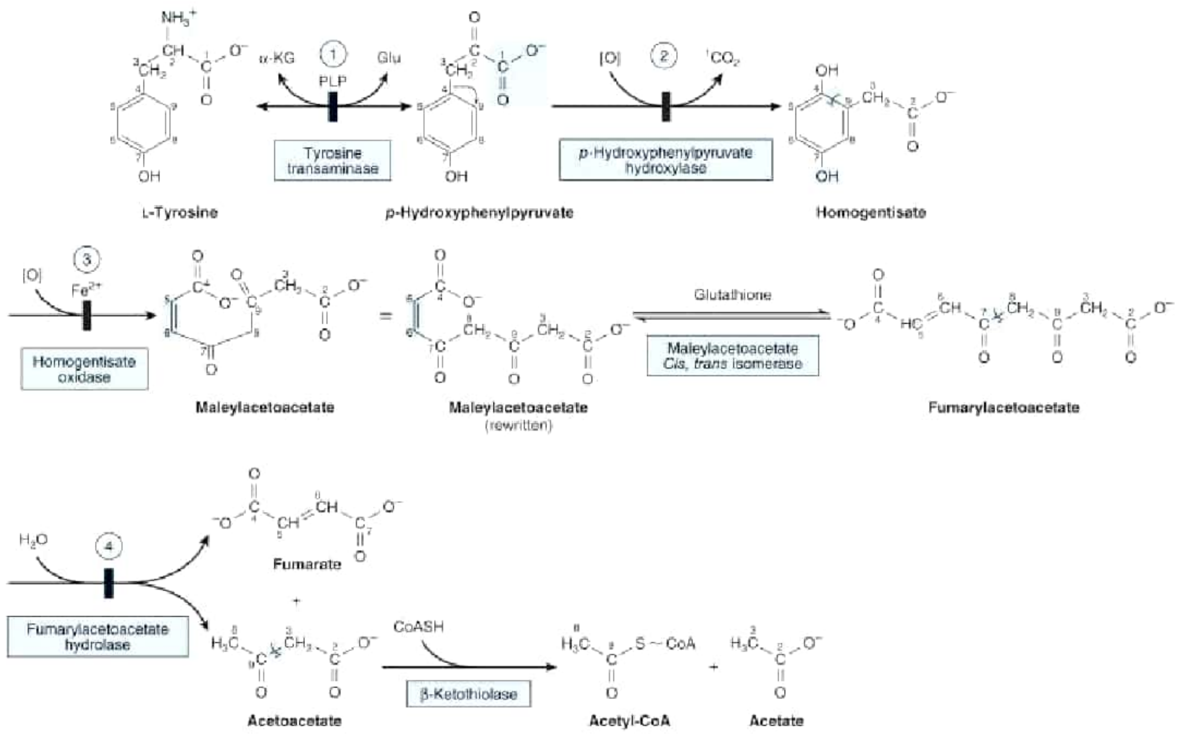
شکل ۱۵-۹. تبدیل ترئونین به گلیسین واستیل – CoA.

هیدروکسی پرولین

کاتابولیسم ۴- هیدروکسی L- پرولین به ترتیب باعث تشکیل L -′Δ- پیرولین - ۳- هیدروکسی - ۵- کربوکسیلات، γ - هیدروکسی L- گلوتامات γ - سمی‌آلدهید، اریترو - γ - هیدروکسی - L- گلوتامات و α- کتو - γ - هیدروکسی گلوتارات می‌شود. آن‌گاه، انجام یک تجزیه از نوع آلدولی، باعث تشکیل گلی‌اگزالات و پیرووات می‌شود.

تیروزین

از جمله اختلالات مربوط به این اسید آمینه آلکاپتونوریا است و تظاهرات بالینی این بیماری عبارت است از تیره شدن رنگ ادرار در معرض هوا که به‌علت اکسیداسیون هموژنتیزات دفع شده در ادرار است. علت این بیماری نقص در آنزیم هموژنتیزات اکسیداز است.



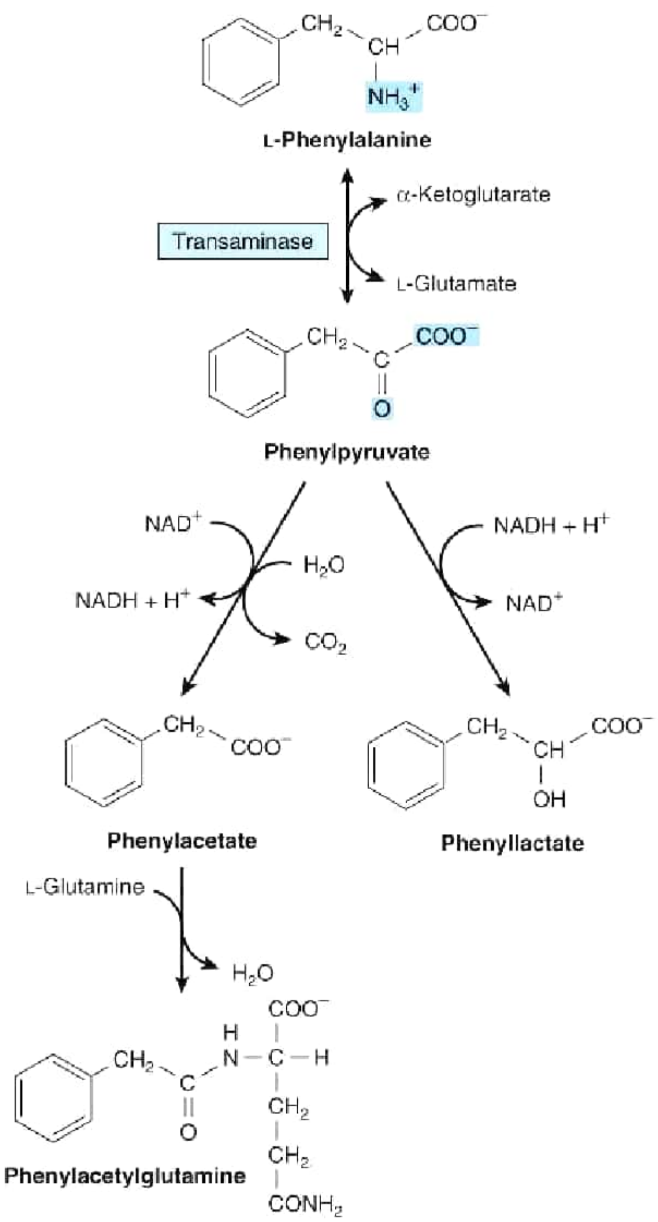
شکل ۱۶-۹. واسطه‌های کاتابولیسم تیروزین. به منظور تاکید بر سرنوشت نهایی هر کربن، اتم‌های کربن شماره‌گذاری شده‌اند. (α -KG- کتوگلوتارات، Glu، گلوتامات، PLP، پیریدوکسال فسفات.)
اعداد واقع در دایره‌ها، جایگاه احتمالی نقص متابولیک را در ۱) تیروزینمی نوع II، ۲) تیروزینمی نوزادی، ۳) آلکاپتونوری، و ۴) تیروزینمی نوع I یا تیروزینوز نشان می‌دهند.

فنیل‌آلانین

ابتدا به وسیله فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز به تیروزین تبدیل می‌شود که واکنش‌های بعدی همانند تیروزین است. هیپرفنیل آلانیمی از نقایص خود فنیل‌آنالین هیدروکسیلاز (نوعI، فنیل کتونوری کلاسیک یا PKU با شیوع ۱ در ۱۰۰۰۰ تولد)، دی‌هیدروبیوپترین ردوکتاز (انواع II و III) یا بیوسنتز دی‌هیدروبیوپترین (انواع IV و V) ناشی می‌شود. کاتابولیت‌های جانشین از ادرار دفع می‌شوند. رژیم غذایی با محتوای فنیل‌آنالین پائین می‌تواند از عقب‌ماندگی ذهنی در PKU جلوگیری کند.

پروب‌هـای DNA، تشـخیص پیـش از تولـد نقائـص فنیل‌آنالیـن هیدروکسـیلاز و دی‌هیدروبیوپترین ردوکتاز را تسـهیل کـرده اسـت. رژیـم غذایـی بـا فنیل‌آلانیـن کـم باعـث پیشـگیری از عقب‌ماندگی ذهنـی در PKU می‌شـود.

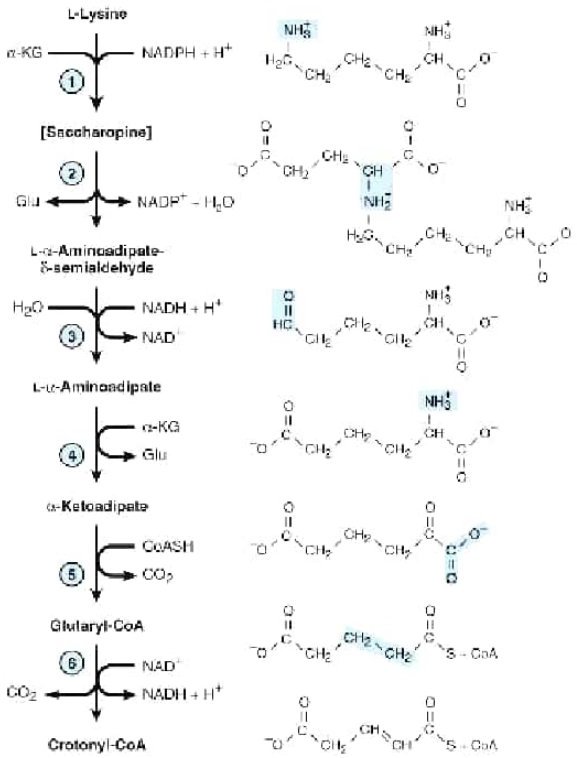
افـزایش سطح فنیل‌آنـالین در خـون ممکن است تا روز سوم الی چهارم بعد از تولد آشکار نشود. همچنین ممکن است در نتیجه تأخیر بلوغ آنزیم‌های مربوط به کاتابولیسم فنیل‌آلانین در کودکان نارس، نتایج مثبت کاذب به دست آید. یک آزمون بیماریابی مفید اثبات وجود مقادیر بالای فنیل پیرووات در ادرار نوزادان با $FeCL_3$ برای PKU است.



شکل ۱۷-۹. مسیرهای فرعی کاتابولیسم فنیل‌آنالین در فنیل کتونوری. این واکنش‌ها در بـافت کبد افراد طبیعی نیز صورت می‌گیرند، ولی از اهمیت کمی برخوردارند.

لیزین

شش واکنش اولیه کاتابولیسم ال-لیزین در کبد انسان کروتونیل- CoA را تشکیل می‌دهد که سپس با واکنش کاتابولیسم اسید چرب تبدیل به استیل CoA و CO_2 می‌شود. اعدادی که دور آنها دایره کشیده شده است به واکنش شماره‌گذاری‌شده اشاره دارد. واکنش‌های ۱ و۲ از شیف تشکیل شده بین α- کتوگلوتارات و گروه‌های آمینولیزین را به α-L آمینوآدیپات - δ - سمی آلدهید تغییر می‌دهد. هر دو واکنش به‌وسیله یک آنزیم زیست عملکردی واحد به نام آمینوآدیپات- سمی آلدهید سنتاز (که لیزین ۲- اکسوگلوتارات ردوکتاز- ساکاروپین دهیدروژناز نیز نامیده می‌شود) کاتالیزه می‌شوند.



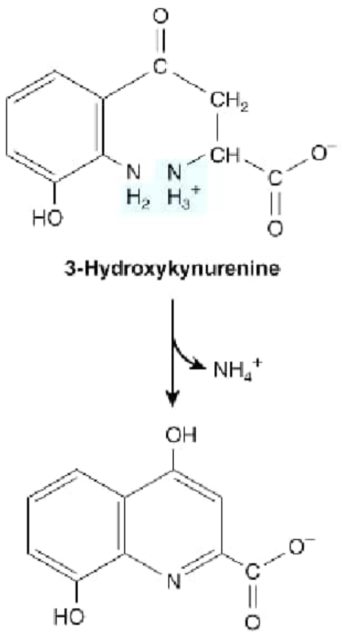
شکل ۱۸-۹. واکنش‌ها و واسطه‌ها در کاتابولیسم L- لیزین. اختصارات؛ α - KT - کتوگلوتارات؛ L ،Glu- گلوتامات. قسمت نشان داده شده در سمت چپ واکنش‌ها و در سمت راست ساختار واسطه‌ها است.

به‌دنبال احیاء α-L آمینوآدیپات - δ - سمی آلدهید به α-L آمینوآدیپات (واکنش ۳) ترانس‌آمینوسیون α - کتوآدیپات (واکنش ۴) انجام می‌شود. به‌دنبال تبدیل به تیواسترگلوتاریل- کوآ (واکنش ۵) دکربوکسیلاسیون گلوتاریل- کوآ انجام می‌شود (واکنش ۶). سایر واکنش‌ها، شامل کاتابولیسم اسیدهای چرب غیراشباع آنها با اضافه‌شدن تعدادی کربن است.

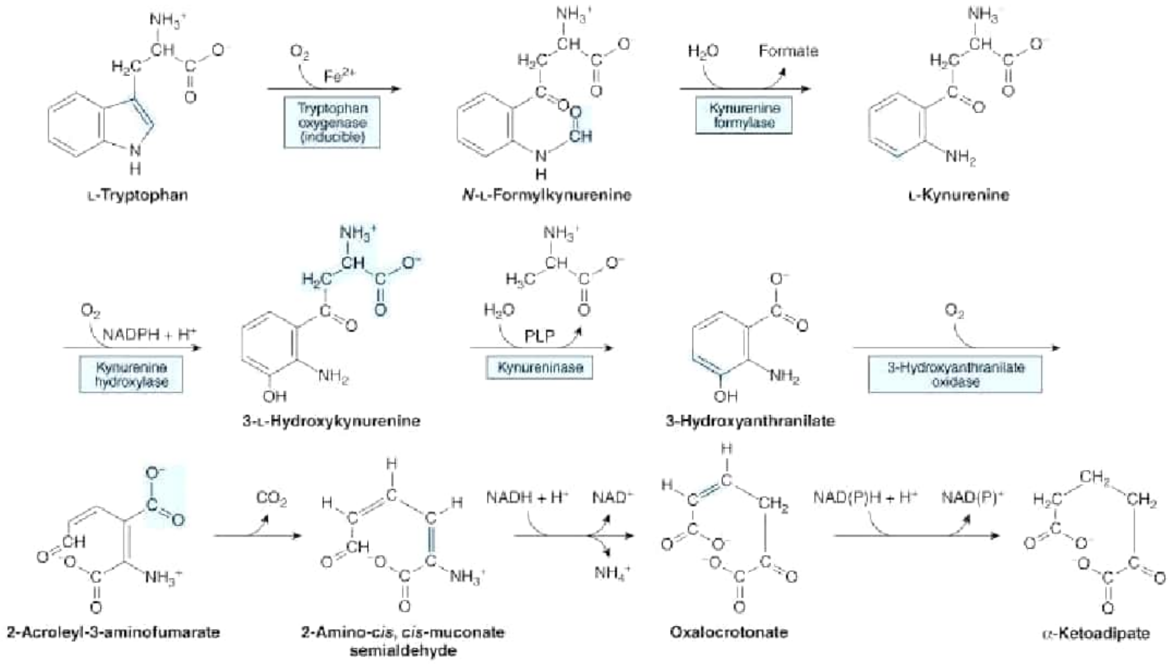
تریپتوفان

از طریق مسیر کینورنین ـ آنترانیلات، به واسطه‌های آمفی‌بولیک تجزیه می‌شود بیماری هارت ناپ (Hartnup) از نقایص موجود در انتقال روده‌ای و کلیوی اسیدهای آمینه خنثی مانند تریپتوفان حاصل می‌شود.

مشتقات ایندولی حاصل از تخریب تریپتوفان جذب نشده، به وسیله باکتری‌های روده‌ای جذب می‌شوند و مسئول پیدایش علائم شبه پلاگر همراه این بیماری است.



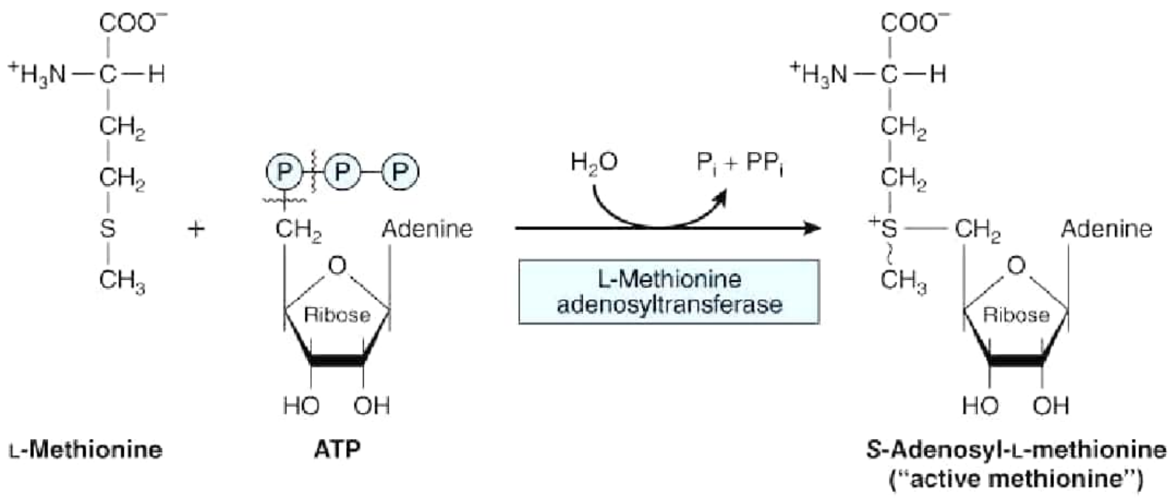
شکل ۱۹-۹. تشکیل گزانتورنات در کمبود ویتامین B6، تبدیل متابولیت تریپتوفان یعنی ۳- هیدروکسی کینورنین به ۳- هیدروکسی انترالینات دچار اختلال شده است بنابراین بخش عظیمی از آن به گزانتورنات تبدیل می‌شود.



شکل ۲۰-۹. کاتابولیسم L – تریپتوفان. (PLP، پیریدوکسال فسفات).

متیونین

متیونین بـا ATP واکنش داده، S آدنـوزین متیونین، «متیونین فعال» را ایجاد می‌کند. واکنش‌های بعدی باعث ایجاد پرپیونیل –CoA و در نهایت سوکسینیل- CoA می‌شوند.



شکل ۲۱-۹. تشکیل S – آدنوزیل متیونین. CH_3 –، نمایانگر توان بالای «متیونین فعال» در انتقال گروه است.

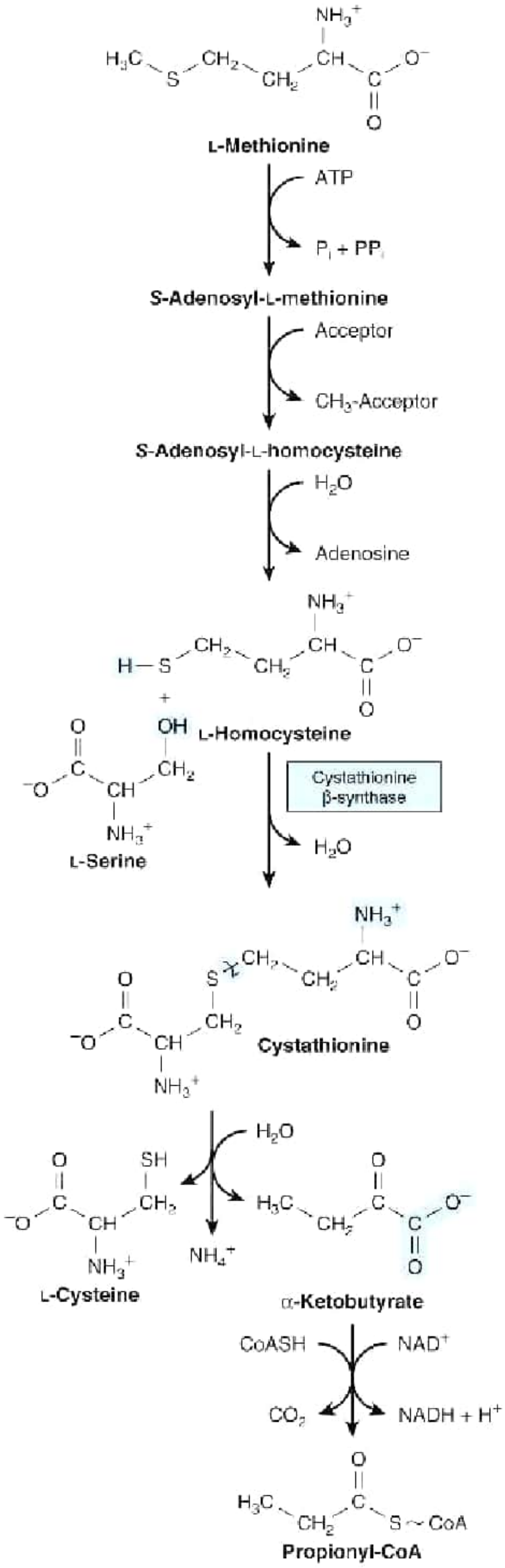
اختلالات متابولیک در کاتابولیسم اسیدهای آمینه شاخه‌دار

۱) بیماری ادرار شیره افرا (Maple Syrup Urine Disease) یا کتونوری زنجیره شاخه‌دار: برجسته‌ترین مشخصه این بیماری اختلال بوی ادرار است که به بوی شیره افرا یا شکر سوخته شباهت دارد. سطح لوسین، ایزولوسین، والین و α – کتواسیدها و α – هیدروکسی اسیدها در خون و ادرار این افراد افزایش یافته است. نقص بیوشیمیایی در این بیماری فقدان یا کاهش شدید فعالیت α– کتواسید دکربوکسیلاز است.

۲) ایزووالریک اسیدمی: آنزیم درگیر ایزو والریل ـ COA دهیدروژناز است.

نکات:

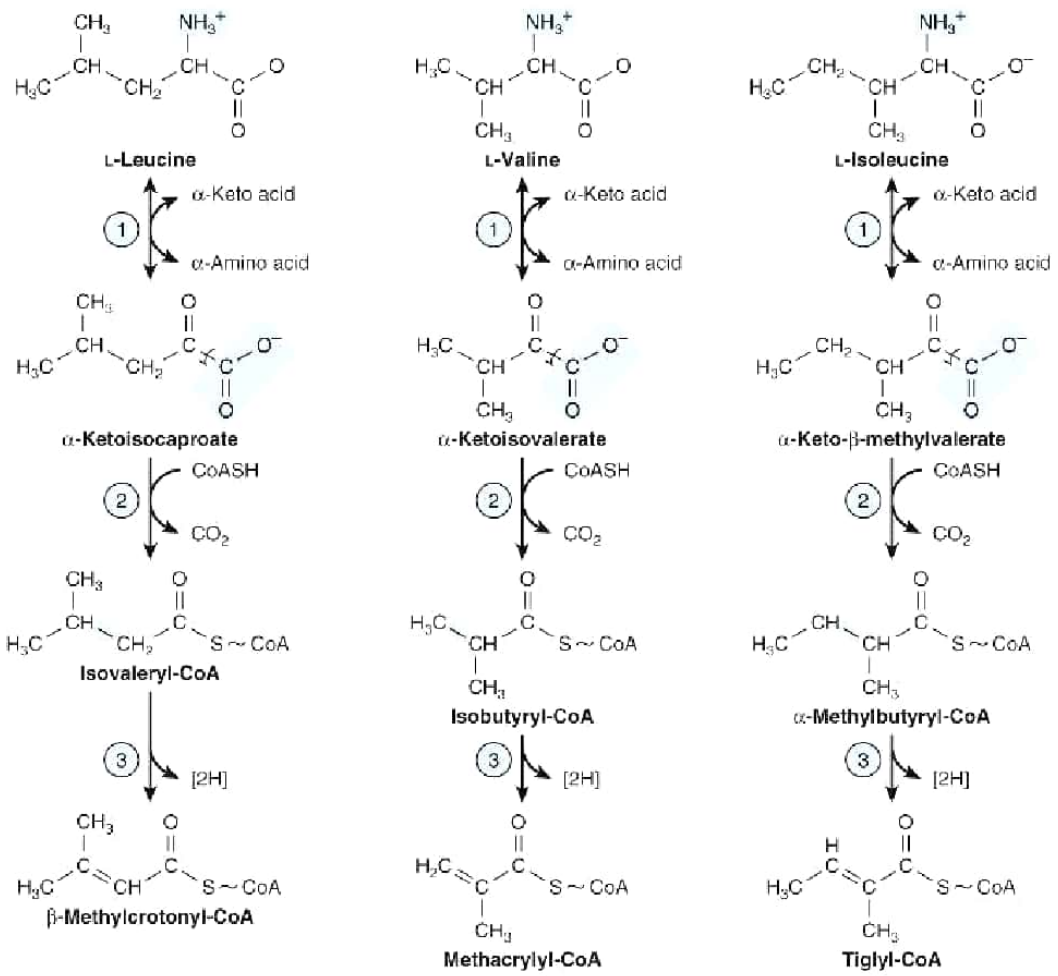
- اسیدهای آمینه اضافی به واسطه‌های آمفی‌بولیک که به عنوان منابع انرژی یا سوبسترای بیوسنتز کربوهیدرات‌ها و لیپیدها عمل می‌کنند، کاتابولیز می‌شوند.
 متداول‌ترین واکنش آغازین در کاتابولیسم اسیدهای آمینه، ترانس آمیناسیون است. واکنش‌های بعدی، دیگر نیتروژن‌های را برداشت می‌کنند و اسکلت هیدروکربنی باقیمانده را برای تبدیل به اگزالوستات، α–کتوگلوتارات، پیرووات و استیل – CoA مورد استفاده مجدد قرار می‌دهند.
- بیماری متابولیک مربوط به کاتابولیسم گلیسین عبارتند از: گلیسینوری و هیپراگزالوری اولیه.
 دو دسته واکنش کاتابولیک، سیستئین را به پیرووات تبدیل می‌کنند. بیماری‌های متابولیک مربوط به کاتابولیسم سیستئین عبارتند از: سیستئین – لیزینوری، بیماری ذخیره‌ای سیستین و هموسیستینوری‌ها.
- کاتابولیسم ترئونین پس از اینکه توئونین آلدولاز آن را به گلیسین و استالدئید می‌شکند، با کاتابولیسم گلیسین یکی می‌شود.
- پس از ترانس آمیناسیون، اسکلت کربنی تیروزین طی یک سری واکنش‌های پیچیده، به فومارات و استواستات



شکل ۲۲-۹. تبدیل متیونین به پروپیونیل-CoA.

تجزیه می‌شود. بیماری‌های متابولیک مربوط به نقایص آنزیمی موجود در کاتابولیسم تیروزین عبارتند از: تیروزینوز، سندرم Richner – Hanhart، تیروزینمی نوزادی و آلکاپتونوری.

- اختلالات متابولیک کاتابولیسم فنیل‌آنالین عبارتند از: فنیل‌کتونوری (PKU) و چندین هیپرفنیل‌آنالینمی.
- برروی هیچ یک از نیتروژن‌های لیزین، ترانس‌آمیناسیون مستقیم صورت نمی‌گیرد. اما اثر مشابه با تشکیل واسطه‌ای ساکاروپین حاصل می‌آید. بیماری‌های متابولیک کاتابولیسم لیزین عبارتند از: اشکال دوره‌ای و پایدار هیپرلیزینمی – آمونمی.
- کاتابولیسم لوسین، والین و ایزوولوسین شباهت‌های بسیاری با کاتابولیسم اسیدهای چرب دارد. اختلالات متابولیک کاتابولیسم اسیدهای آمینه دارای زنجیره شاخه‌دار عبارتند از: هیپروالینمی، بیماری ادرار شیره افرا، کتونوری متناوب زنجیره شاخه‌دار، ایزووالریک اسیدمی، و متیل مالونیک اسیدوری.
- آمینواسیدهای Trp، Phe، ILe، Tyr، Lys جزء آمینواسیدهای کتوژنیک و گلوکوژنیک هستند، یعنی در اثر متابولیسم آن‌ها یک مولکول کتوژنیک و یک مولکول گلوکوژنیک به وجود می‌آید، Leu منحصراً کتوژنیک و سایر آمینواسیدها منحصراً گلوکوژنیک هستند.



شکل ۲۳-۹. سه واکنش مشابه اول در کاتابولیسم، لوسین، والین و ایزولوسین. به شباهت واکنش‌های ۲ و ۳ به واکنش‌های مربوط به کاتابولیسم اسیدهای چرب نیز توجه کنید. شباهت این واکنش‌ها به کاتابولیسم اسیدهای چرب، همانگونه که در اشکال بعدی آمده است، ادامه می‌یابد.

تبدیل اسیدهای آمینه به محصولات اختصاصی

گلیسین: بسیاری از داروها، متابولیت‌های دارویی و سایر ترکیبات با گروه کربوکسیلی، به صورت کنژوگه گلیسین از راه ادرار دفع می‌شوند. گلیسین در ساختار کراتین وارد می‌شود. نیتروژن و α–کربن گلیسین وارد ساختار حلقه‌های پیرولی و کربن‌های پلی‌متیلنی هِمْ می‌شود و کل مولکول گلیسین به عنوان اتم‌های ۴ و ۵ و ۷ پورین‌ها است.

متیونین: s_آدنوزیل متیونین، منبع اصلی گروه‌های متیل در بدن است. به دنبال دکربوکسیلاسیون S– آدنوزیل متیونین توسط متیونین دکربوکسیلاز، سه کربن و گروه α–آمین متعلق به متیونین در بیوسنتز پلی‌آمین‌های اسپرمین و اسپرمیدین شرکت می‌کنند. این پلی‌آمین‌ها که در تکثیر و رشد نقش دارند، فاکتورهای رشد برای سلول‌های کشت داده شدهٔ پستانداران هستند و به سلول‌های سالم، ارگانل‌های داخلی سلولی و غشاهای سلولی ثبات می‌بخشند. دوزهای دارویی پلی‌آمین‌ها موجب کاهش دما و فشار خون می‌شوند.

سیستئین: پیش‌سازی برای قسمت تیواتانول آمین کوآنزیم A و تورین (که با اسیدهای صفراوی مانند توروکولیک کونژوگه می‌شود) است.

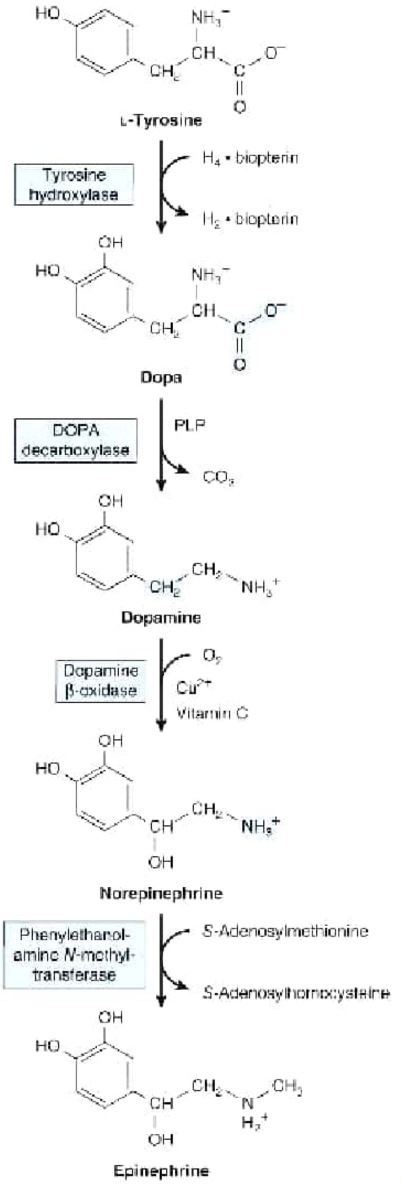
هیستیدین: دکربرکسیلاسیون هیستیدین که منجر به تشکیل هیستامین می‌شود به وسیله آنزیم L–آمینواسید دکربوکسیلاز وسیع الطیفی انجام می‌شود. غلظت ادراری ۳ ـ متیل هیستیدین در افراد مبتلا به بیماری ویلسون به طور غیر طبیعی پایین است.

اورنیتین و آرژنین: آرژنین دهنده فرمامیدین برای سنتز کراتین است. همچنین به عنوان پیش‌ساز مولکول پیام‌رسان بین سلولی نیتریک اکسید (NO) عمل می‌کند.

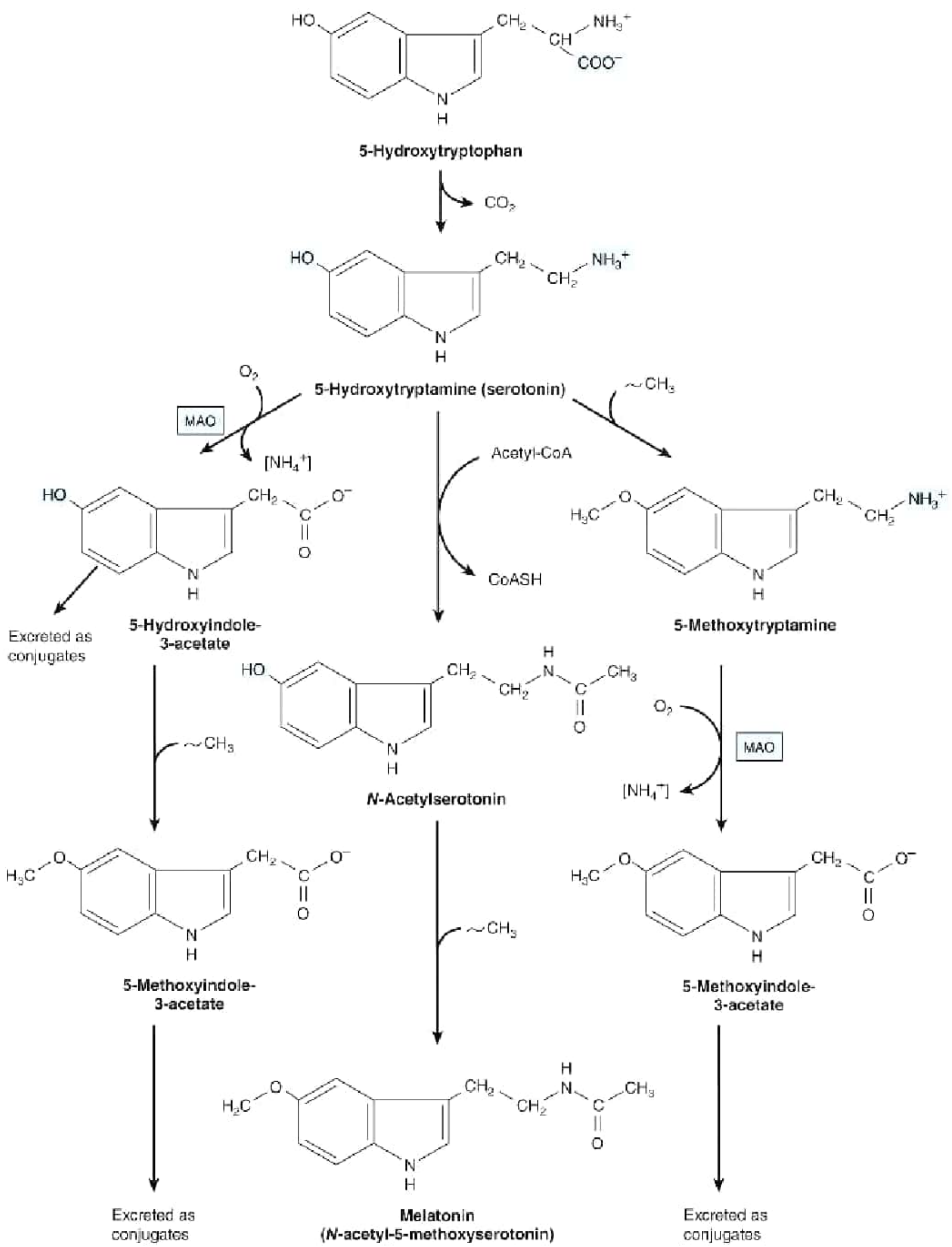
تریپتوفان: بعد از هیدروکسیلاسیون تریپتوفان و تبدیل آن به ۵ـ هیدروکسی تریپتوفان به سروتونین (۵ـهیدروکسی تریپتامین) تبدیل می‌شود. کاتابولیسم سروتونین به وسیله مونوآمین اکسیداز شروع می‌شود. N– استیلاسیون سروتونین که با ۵ـ متیلاسیون در جسم پینه‌آل دنبال می‌شود، ملاتونین تولید می‌کند.

تیروزین: سلول‌های عصبی تیروزین را به اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین تبدیل می‌کنند با اینکه دو پا واسطه تشکیل ملانین است در ملانوسیت‌ها آنزیم‌های متفاوتی تیروزین را هیدروکسیله می‌کنند.

دوپادکربوکسیلاز که یک آنزیم وابسته به پیریدوکسال فسفات است دوپامین را آزاد می‌سازد همچنین تیروزین پیش‌ساز تری یدوتیرونین و تیروکسین است.



شکل ۲۴-۹. تبدیل تیروزین به اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین در سلول‌های عصبی و سلول‌های غده فوق کلیه (Pyridoxal phosphate=PLP)



شکل ۹-۲۵. بیوسنتز و متابولیسم سروتونین وملاتونین. $[NH^{+}_{4}]$: بـه وسیله تـرانس آمیناسین؛ MA_0: مونوآمین اکسیداز، CH_3 ~ : از S- آدنوزیل میتونین ۱

γ ـ آمینوبوتیرات: GABA در مغز به عنوان یک نورو ترانسمیتر عمل می‌کند و به وسیله دکربوکسیلاسیون L– گلوتامات تشکیل می‌شود. یک اختلال ژنتیکی نادر مربوط به متابولیسم GABA به نقص آنزیم GABA ـ آمینوترانسفراز مربوط می‌شود. آنزیمی که به کاتابولیسم GABA پس از رهایش پس‌سیناپسی آن در بافت مغز کمک می‌کند.

کراتین و کراتینین: کراتینین در عضلات طی واکنشی غیرقابل بازگشت و غیرآنزیمی از کراتین‌فسفات به‌وسیلهٔ دهیدراسیون و از دست دادن فسفات تشکیل می‌شود. از آنجایی که دفع ادراری ۲۴ ساعته کراتینین متناسب با مقدار تودهٔ عضلانی بدن است. اندازه آن در نمونهٔ ادرار کاملی که در طی ۲۴ ساعت جمع‌آوری شده است، محاسبه می‌شود گلیسین، آرژینین و متیونین همگی در بیوسنتز کراتین نقش دارند. سنتز کراتین به‌وسیلهٔ متیلاسیون گوانیدواستات به وسیله S– آدنوزیل متیونین تکمیل می‌شود.

سارکوزین (N– متیل گلیسین)

بیوسنتز و کاتابولیسم سارکوزین (N– متیل گلیسین) در میتوکندری اتفاق می‌افتد. تشکیل سارکوزین از دی‌متیل گلیسین توسط فلاوپروتئین دی‌متیل گلیسین دهیدروژناز که به ترویل پنتاگلوتامات (TPG)[1] احیاء شده، احتیاج دارد، کاتالیز می‌شود.

دی‌متیل گلیسین + $FADH_2$ + H_4TPG + H2O

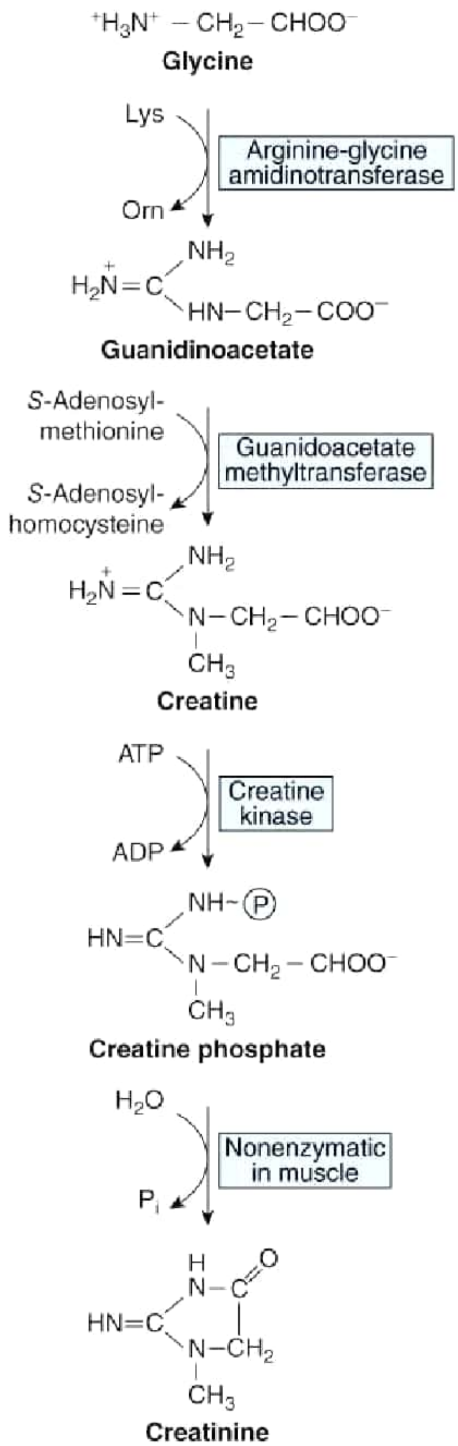
→ سارکوزین + N–formyLTPG

مقادیر کم از سارکوزین با متیلاسیون گلیسین (واکنشی که توسط S– آدنوزیل متیونین – گلیسین متیل ترانسفراز کاتالیز می‌شود) نیز قابل تولید است:

گلیسین + آدنوزیل متیونین – S →

S– آدنوزیل هموسیستئین + سارکوزین

1. Pteroylpentaglutamate (TPG)



شکل ۲۶-۹. بیوسنتز و متابولیسم کراتین و کراتینین. تبدیل گلیسین و گروه‌های گوانیدین متعلق بـه آرژینین به کـراتین و فسفات کـراتین، هیـدرولیز غیرآنزیمی فسفات کـراتین به کـراتین هم نشان داده شده است.

کاتابولیسم سارکوزین به گلیسین که توسط فلاووپروتئین دهیدروژناز سارکوزین کاتالیز می‌شود، نیز به TPG نیاز دارد:

$$\text{سارکوزین} + FAD + H_4TPG + H_2O \rightarrow$$

$$\text{گلیسین} + FADH_2 + N\text{-}formylTPG$$

واکنش‌های دمتیلاسیون که به تشکیل و تخریب سارکوزین می‌انجامد، منابع مهمی از واحدهای تک کربنی فراهم می‌آورند. FADH از راه زنجیرهٔ انتقال الکترون مجدداً اکسید می‌شود.

نکات:

- α اسیدهای آمینه علاوه بر ایفای نقش در ساختمان پروتئین‌ها و پلی‌پپتیدها در انواع گوناگونی از فرآیندهای بیوسنتتیک هم نقش دارند.
- آرژینین، گروه فورمامیدین برای کراتین و نیتروژن برای اکسید نیتریک (NO) را فراهم می‌آورد. آرژینین، از طریق اورنیتین، اسکلت پلی‌آمین‌های پوترسین، اسپرمین و اسپرمیدین را تأمین می‌کند.
- سیستئین بخش تیوتانولامین کوآنزیم A و پس از تبدیل به تورین، بخش اسید توراکولیک مربوط به اسیدهای صفراوی را تأمین می‌کند.
- گلیسین در بیوسنتز هم، پورین‌ها، کراتین و N – متیل گلیسین (سارکوزین) شرکت می‌کند. بسیاری از داروها و متابولیت‌های آنها به صورت کونژوگه با گلیسین که موجب افزایش حلالیت آنها در آب می‌شود. از ادرار دفع می‌شوند.
- دکربوکسیلاسیون هیستیدین به تشکیل نوروترانسیمتر هیستامین منجر می‌شود. ترکیبات هیستیدین موجود در بدن انسان شامل ارگوتیونین، کارنوزین و آنسرین رژیم غذایی است.
- S– آدنوزیل متیونین که منبع اصلی گروه‌های متیل در متابولیسم است، اسکلت کربنی خود را در بیوسنتز پلی‌آمین‌های اسپرمین و اسپرمیدین به مشارکت می‌گذارد.
- سرین علاوه‌بر نقش در بیوسنتز فسفولیپید و اسفنگوزین، کربن‌های ۲ و ۸ پورین‌ها و گروه متیل تیمین را تأمین می‌کند.
- متابولیت‌های کلیدی تریپتوفان شامل سرتونین و ملاتونین هستند. بافت کلیه و کبد و همچنین باکتری‌های مدفوع، تریپتوفان را به تریپتامین و سپس ایندول ۳– استات تبدیل می‌کنند. کاتابولیت‌های اصلی تریپتوفان در ادرار، ایندول ۳– استات و ۵– هیدروکسی ایندول استات هستند.
- تیروزین، نوراپی‌نفرین، اپی‌نفرین و بعد از ترکیب با ید هورمون‌های تیروئیدی یعنی تری‌یدوتیرونین و تیروکسین را می‌سازد.
- تبدیل متقابل اشکال فسفره و غیر فسفرهٔ باند پپتیدی سرین، ترئونین و تیروزین که توسط آنزیم کاتالیز می‌شود، نقش کلیدی در تنظیم متابولیک از جمله انتقال پیام، ایفا می‌کند.
- گلیسین، آرژینین و S– آدنوزیل متیونین همگی در بیوسنتز کراتین که در شکل فسفاته (کراتین فسفات) به عنوان منبع عمدهٔ انرژی در ماهیچه و بافت مغز عمل می‌کند، شرکت دارند. دفع ادراری متابولیت کراتین متناسب با تودهٔ عضلانی است.
- β – آلانین و β– آمینوایزوبوتیرات هر دو در بافت‌ها به صورت اسیدآمینهٔ آزاد حضور دارند. β – آلانین به شکل باند در کوآنزیم A، کارنوزین، آنسرین و هوموکارنوزین هم یافت می‌شود. کاتابولیسم β – آلانین شامل تبدیل مرحله به مرحله به استیل کوآ است. واکنش‌های مشابه β– آمینوایزوبوتیرات را به سوکسینل ـ کوآکاتابولیزه می‌کنند. اختلالات متابولیسم β – آلانین و β – آمینوایزوبوتیرات از نقایص آنزیم‌های کاتابولیسم پیریمیدین ناشی می‌شود.
- دکربوکسیلاسیون گلوتامات به تشکیل ناقل عصبی مهاری γ– آمینوبوتیرات (GABA) می‌انجامد. دو اختلاف نادر متابولیک با نقایص در کاتابولیسم GABA همراه هستند.

سؤالات فصل نهم

۱. در سنتز سیستئین، کربن‌های آن به‌وسیله کدام اسید آمینه تأمین می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) سرین

ب) هموسیستئین

ج) متیونین

د) تورین

۲. نقص کدام آنزیم چرخه اوره، بیشترین آسیب را در افراد مبتلا ایجاد می‌کند؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) اورنیتین ترانس کرباموئیلاز

ب) کرباموئیل فسفات سنتاز

ج) آرژیناز

د) آرژینوسوکسینات سنتاز

۳. در کودکی بدحال که به‌دلیل بالا بودن آمونیاک خون بستری شده، افزایش بیش از حد سیترولین خون و مایع مغزی - نخاعی مشاهده شده است. نقص کدام‌یک از آنزیم‌های چرخه اوره عامل احتمالی بیماری می‌باشد؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) آرژیناز

ب) کرباموئیل فسفات سنتاز I

ج) اورنیتین کرباموئیل ترانسفراز

د) آرژینوسوکسینات سنتتاز

۴. درد مفاصل و سیاه شدن ادرار ناشی از نقص کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) گلوتاریل کوآدهیدروژناز

ب) هموژنتیسات ۱و ۲ دی‌اکسیژناز

ج) تیروزین آمینوترانسفراز

د) فوماریل استواستات هیدروکسیلاز

پاسخ‌نامه فصل نهم

	الف	ب	ج	د
۱	■	□	□	□
۲	□	■	□	□
۳	□	□	□	■
۴	□	■	□	□
۵	□	□	□	□

فصل ۱۰

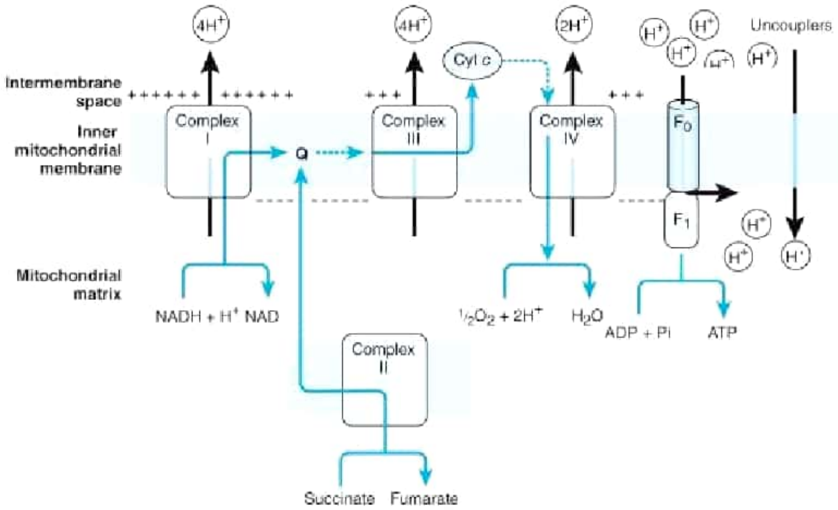
زنجیره تنفسی، فسفریلاسیون اکسیداتیو

این کار در غشای داخلی میتوکندری‌ها انجام می‌شود. چرخه تنفسی اکی‌والان‌های احیاء کننده را اکسید کرده و به عنوان یک پمپ پروتون عمل می‌کند چرخه تنفسی سبب جمع‌آوری و انتقال اکی والان‌های احیاءکننده می‌شود و آن‌ها را به سمت واکنش نهایی با اکسیژن برای تشکیل آب و فسفریلاسیون اکسیداتیو، پروسه‌ای که در آن انرژی آزاد و به صورت فسفات پرانرژی در می‌آید، هدایت می‌کند، اجزای چرخه تنفسی به صورت چهار مجموعه پروتئینی بزرگ در لایه داخلی میتوکندری قرار دارند.

NADH–Q اکسیدوردوکتاز (کمپلکس I)، محلی است که در آن الکترون‌ها از NADH به کوآنزیم Q (که همچنین تحت عنوان یوبی‌کینون[1] خوانده می‌شود) انتقال می‌یابند.

1. Ubiquinone

اکسیدوردوکتاز Q– سیتوکروم C (کمپلکس III) الکترون‌ها را به سیتوکروم (C) انتقال می‌دهد و سیتوکروم C اکسیداز (کمپلکس IV) چـرخهٔ تنفسی را کامل کرده و الکترون‌ها را به O_2 انتقال داده و آنها را به H_2O احیاء می‌کند. برخی سوبستراها با پتانسیل مثبت بـالاتر از $NAD^+/NADH$ (نظیر سوکسینات) الکترون‌ها را از طریق یک کمپلکس Q انتقال می‌دهند. سوکسینات Q ردوکتاز همان کمپلکس III است. این چهار کمپلکس در سطح غشاء داخلی میتوکندری واقع شده‌اند اما Q و سیتوکروم C متحرک هستند، Q به سرعت در طول غشاءها انتشار می‌یابد در حالی که سیتوکـروم (C) یک پروتئین محلول است. جریان الکترون‌ها از طریق کمپلکس I، III و IV سبب پمپ شدن پروتون‌ها از ماتریکس موجود در غشاء داخلی میتوکندری به فضای بین غشایی خواهد شد.



شکل ۱-۱۰. تئوری شیمیواسموتیک فسفریلاسیون اکسیداتیو. کمپلکس‌های I، III و IV به صورت پمپ‌های پروتئینی عمل کرده و یک گرادیان پروتونی در طول غشا ایجاد می‌کنند که در قسمت ماتریکس منفی است. نیروی حرکت پروتون سنتز ATP را در حینی که پروتون‌ها به درون ماتریکس از طریق آنزیم ATP سنتاز جریان می‌یابند، تامین می‌کند. جفت‌کننده‌ها نفوذپذیری غشا را به یون‌ها افزایش داده و گرادیان پروتون را به کمک هدایت H+ از طریق عبور دادن، بدون نیاز به گذشت از ATP سنتاز کاهش می‌دهند و بنابراین جریان الکترون را از کمپلکس‌های چرخه تنفسی از سنتز ATP کنترل خواهند کرد. Q ، کوآنزیم A و یا یوبی‌کینون، cyt، سیتوکروم.

انتقال الکترون از چرخه تنفسی ایجاد یک گرادیان پروتونی می‌کند بدین ترتیب که جریان الکترون‌ها در چرخه تنفسی از طریق پروسه فسفریلاسیون اکسیداتیو تولید ATP می‌کند و کمپلکس‌های III,I,IV به عنوان پمپ پروتون عمل می‌کنند، زمانی که سوبستراها از طریق کمپلکس IV,III,I در چرخه تنفسی اکسید می‌شوند (از طریق $NADH_2$)، ۳ مول ATP ایجاد می‌شود، از سوی دیگر، زمانی که یک سوبسترا نظیر سوکیسنات، ۳ ـ فسفوگلیسرات ($FADH_2$) از طریق کمپلکس‌های IV,III,II اکسید می‌شود تنها ۲ مول ATP تولید می‌شود. این واکنش‌ها تحت عنوان فسفریلاسیون اکسیداتیو در سطح چرخه تنفسی خوانده می‌شوند.

فلاو و پروتئین‌ها و پروتئین‌های آهن - سولفور (Fe–S) اجزاء تشکیل‌دهنده کمپلکس چرخه تنفسی به شمار می‌روند.

فلاو و پروتئین‌ها، اجزاء بسیار مهم کمپلکسی I و II به‌شمار می‌روند. نوکلئوتید اکسید شدهٔ فلامین (FMN و یا FAD) می‌تواند در واکنش‌هایی که شامل انتقال دو الکترون هستند (برای تشکیل $FMNH_2$ و $FADH_2$) احیا شود، اما همچنین می‌تواند برای تشکیل Semiquinone یک الکترون اضافه را بپذیرد. پروتئین‌های آهن سولفور (پروتئین‌های آهن غیر هِم، Fe–S) در کمپلکس‌های I، II و III وجود دارند. این پروتئین‌ها ممکن است حاوی یک، دو و یا چهار اتم متصل به اتم‌های سولفور غیرآلی باشند و یا از طریق گروه‌های سیستئین –SH به پروتئین اتصال یابند. Fe–S در واکنش‌های انتقال الکترون منفرد شرکت می‌کند، که در طی این واکنش‌ها اتم آهن بین Fe^{2+} و Fe^{3+} تحت اکسیداسیون و احیا قرار می‌گیرد.

Q از طریق کمپلکس I و کمپلکس II الکترون‌ها را دریافت می‌کند.

اکسیدوردوکتاز NADH–Q و یا کمپلکس I، یک پروتئین بزرگ به شکل L متشکل از چندین زیر واحد است که انتقال الکترون‌ها را از NADH به Q کاتالیز کرده و باعث انتقال چهار H^+ در طول غشاء می‌شود:

$$NADH + Q + 5H^+ \xrightarrow{matrix} NAD + QH2 + 4H+ \text{ intermembrane space}$$

از الکترون به‌طور اولیه NADH به FMN انتقال یافته و سپس مجموعه‌ای از مراکز Fe–S و در نهایت به Q منتقل خواهد شد. در کمپلکس II (سوکسینات Q ردوکتاز) FADH2 در طی تبدیل سوکسینات به فومارات در چرخهٔ اسید سیتریک تشکیل می‌شود و سپس الکترون‌ها از طریق مراکز متعدد Fe–S به Q انتقال می‌یابند. گلیسرول -۳- فسفات (که در طی تجزیهٔ تری‌گلیسریدها و یا در طی گلیکولیز، تشکیل می‌شود و اسیل‌کوآ نیز الکترون‌ها را از طریق مسیرهای مختلفی با کمک پروتئین‌ها، به Q انتقال می‌دهند.

چرخه Q انتقال الکترون را با انتقال پروتون در کمپلکس III جفت می‌کند.

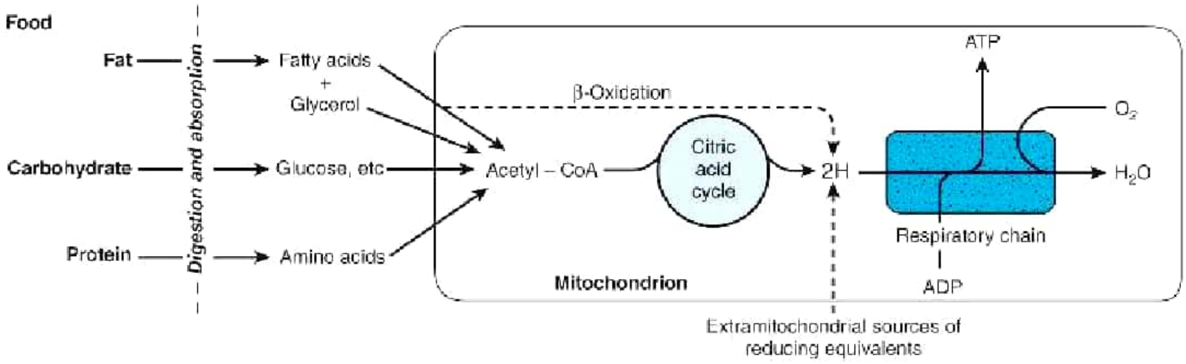
الکترون‌ها از QH_2 به سیتوکروم c از طریق III (اکسیدور ردوکتاز Q– سیتوکروم c):

$$QH_2 + 2cyt_{c\,oxidized} + 2H^+_{matrix} \rightarrow$$

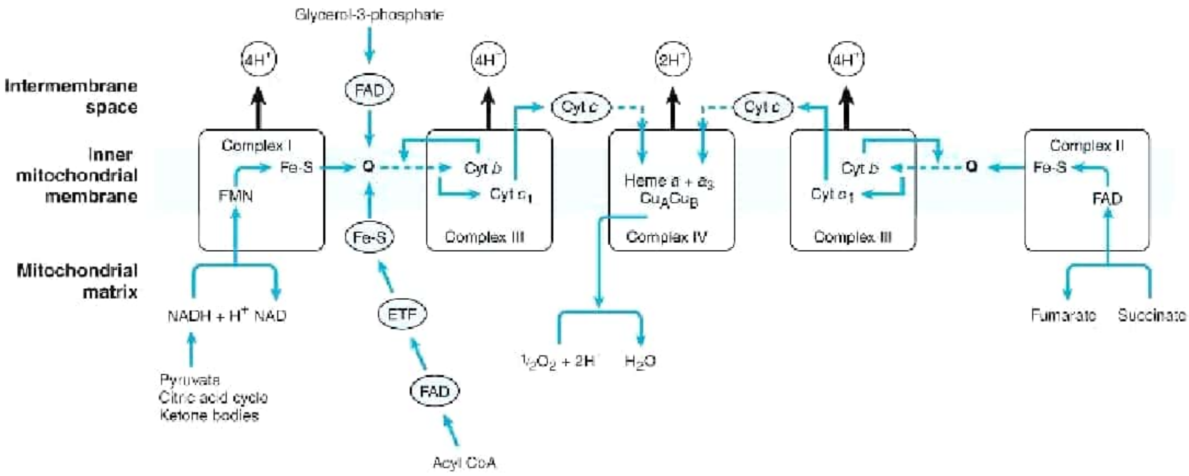
$$Q + 2cyt_{c\,reduced} + 4H^+_{intermembrane\ space}$$

این پروسه، سیتوکروم c_1، b_L و Rieske Fe–S (نوعی Fe–S غیرمعمول که در آن یکی از اتم‌های آهن به دو گروه هیستیدین –SH به جای دو گروه سیستئین –SH متصل شده است)، و تحت عنوان چرخهٔ Q خواهد می‌شود. Q می‌تواند به سه شکل دیده شود، کینون اکسید کننده، کینون احیاء شده و یا semiquinone. semiquinone به‌طور گذرا در طی چرخه شکل می‌گیرد و به اکسیداسیون $2QH_2$ به Q انجامیده و E اتم هیدروژن را به درون فضای بین غشایی آزاد می‌کند. سپس یک Q به QH_2 احیاء شده و ۲ اتم هیدروژن از ماتریکس برداشته خواهد شد.

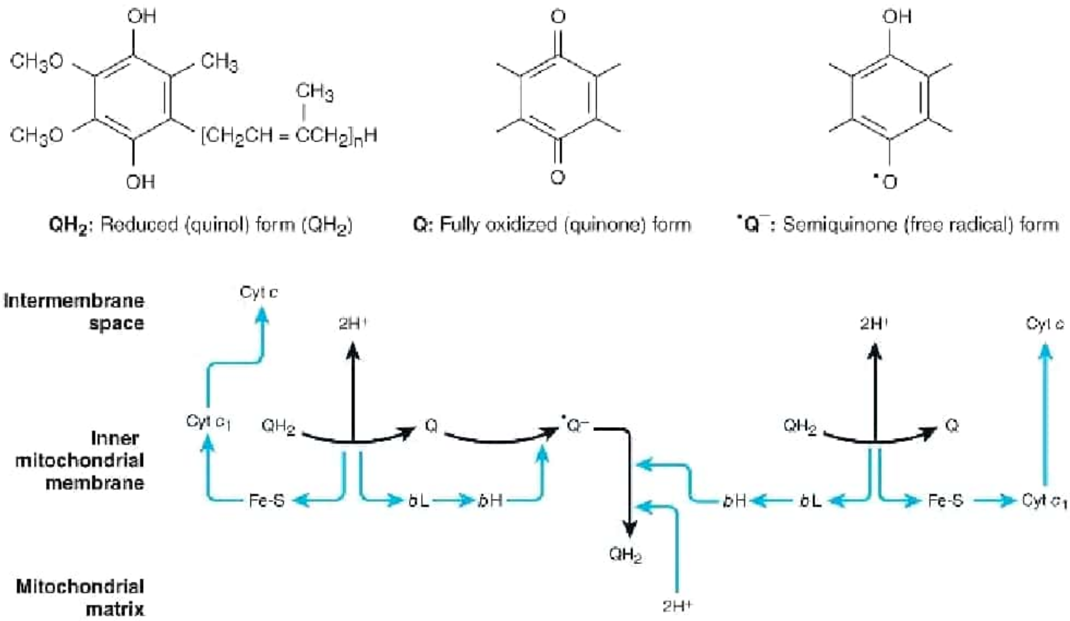
توجه کنید در ضمن اینکه Q دو الکترون را حمل می‌کند، سیتوکروم‌ها تنها یک الکترون را منتقل می‌سازند و در نتیجه اکسیداسیون QH_2 با احیاء دو مولکول سیتوکروم (c) از طریق چرخهٔ Q، جفت می‌شود.



شکل ۲-۱۰. نقش زنجیره تنفسی میتوکندری در تبدیل انرژی مواد خوراکی به ATP. اکسیداسیون مواد



شکل ۳-۱۰. جریان الکترون‌ها در کمپلکس‌های چرخه تنفسی. در این شکل نقاط ورودی برای اکی‌والان‌های احیا کننده از سوبستراهای مهم نمایش داده شده است. Q و cytc اجزاء متحرک سیستم هستند، که به صورت فلش‌های نقطه‌ای نشان داده شده‌اند. جریان الکترون‌ها از طریق کمپلکس III (سیکل Q) با جزئیات بیشتر در شکل ۶-۱۳ نشان داده شده است. Fe-S، پروتئین آهن سولفور، ETF، فلاووپروتئین انتقال دهندهٔ الکترون، Q و یا یوبی‌کینون، cyt، سیتوکروم.



شکل ۴-۱۰. در طی اکسیداسیون QH_2 به Q، یکی الکترون به سیتوکروم از طریق Fe-S و سیتوکروم C_1 انتقال یافته و دومین الکترون برای تشکیل semiquinone از طریق سیتوکروم bL و سیتورکروم bH به Q منتقل شده و در طی آن $2H^+$ به درون فضای بین غشایی آزاد می‌شود. سپس پروسهٔ مشابه با این پروسته با دومین QH_2 انجام می‌شود، اما در این مورد، دومین الکترون په semiquinone منتقل می‌شود و آن را به QH_2 احیا می‌کند و $2H^+$ از ماتریکس برداشته می‌شوند. Fe-S، پروتئین آهن سولفور، Q، کوآنزیم Q و یا یوبی‌کینون، cyt، سیتوکروم.

اکسیژن مولکولی از طریق کمپلکس IV به آب احیاء می‌شود.

سیتوکروم c احیاء شده به‌وسیله کمپلکس IV (سیتوکروم c اکسیداز) اکسید می‌شود و به طور همزمان O_2 به دو مولکول آب احیاء خواهد شد:

$$4cyt_{creduced} + O_2 + 8H + matrix$$
$$\rightarrow 4cyt_{coxidized} + 2H_2O + 4H^+_{intermembrane\ spase}$$

این انتقال چهار الکترون از سیتوکروم (c) به O_2، نیازمند دو گروه هِم، a و a_3 و مس است (الکترون‌ها به‌طور اولیه به یک مرکز مس (CuA) انتقال می‌یابند که این مرکز حاوی ۲ اتم مس اتصال یافته به دو گروه پروتئین سیستئین – SH (مشابه با Fe–S) است و سپس به ترتیب به هم a، هم a_3 و یک مرکـز ثانویه Cu، تحت عنوان CuB که به هِم a_3 و در نهایت به O_2 اتصال می‌یابد، منتقل خواهد شد. از ۸ هیدروژن برداشته شده از ماتریکس چهار تای آنها برای تشکیل دو مولکول آب به کار رفته و چهار تا به درون فضای بین غشایی پمپ می‌شوند. بنابراین برای هر جفت الکترون عبوری از چرخه از NADH یا $FADH_2$، دو H^+ در طول غشاء به‌وسیله کمپلکس IV متصل باقی می‌ماند تا زمانی که به‌طور کامل احیاء شود و این مسأله آزاد شدن ترکیبات واسط مخرب را نظیر آنیون سوپراکسید یا پراکسید که در طی پذیرش یک یا دو الکترون به‌وسیله اکسیژن تشکیل می‌شوند به حداقل خواهند رساند.

بسیاری از سموم، زنجیره تنفسی را مهار می کنند.

با استفاده از مواد مهارکننده، اطلاعات زیادی در مورد زنجیرۀ تنفسی بدست آمده است و از سوی دیگر، این مسأله مکانیسم فعالیت تعدادی از سموم را مشخص ساخته است. این سموم را می‌توان به منظور توصیف بهتر به مهارکننده‌های زنجیرۀ تنفسی خاص، مهارکننده‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو و جدا کننده‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو تقسیم‌بندی کرد. مهارکننده‌هایی که از طریق مسدود کردن زنجیرۀ تنفسی، تنفس را متوقف می‌کنند، در سه محل اعمال اثر می‌نمایند. اولین مکان به‌وسیله باربیتورات‌ها، مانند آموباربیتال، دهیدروژناز متصل به NAD را از طریق متوقف ساختن انتقال از FeS به Q مهار می‌کند. مصرف دوز کافی از مواد اخیر منجر به مرگ می‌شود. دی‌مرکاپرول و آنتی‌مایسین A، زنجیرۀ تنفسی را بین سیتوکروم b و سیتوکروم c مهار می‌کنند. سموم کلاسیک H_2S، مونوکسیدکربن و سیانید، سیتوکروم اکسیداز را مهار می‌کنند و بنابراین می‌توانند تنفس را به کل متوقف سازند. مالونات، مهارکننده رقابتی سوکسینات دهیدروژناز است.

آتراکتیلوزید، فسفریلاسیون اکسیداتیو را با جلوگیری از انتقال ADP به داخل و ATP به خارج میتوکندری مهار می‌کند. آنتی‌بیوتیکی به نام اولیگومایسین به طور کامل اکسیداسیون و فسفریلاسیون را با مسدودکردن جریان پروتون‌ها از راه ATP سنتتاز، مهار می‌کند.

عمل جداکننده‌ها[1] تفکیک فسفریلاسیون از اکسیداسیون در زنجیرۀ تنفسی است و این عمل می‌تواند فعالیت سمی این ترکیبات در بدن را توجیه کند. این امر منجر به کنترل نشدن تنفس می‌شود، زیرا از این پس غلظت ADP و Pi میزان تنفس را کنترل نمی‌کند. ماده جدا کننده‌ای که اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرد، ۲،۴–دی‌نیتروفنل است، ولی سایر ترکیبات مانند ترموژنین[2] (یا پروتئین غیر جفت کننده) یک عامل فیزیولوژیک است که در بافت چربی قهوه‌ای که مسئول تنظیم گرمای بدن، به‌ویژه در نوزادان و در حیواناتی که خواب زمستانی دارند است، یافت می‌شود.

جداکننده‌ها (مانند دی‌نیتروفنل) آمفی‌پاتیک هستند و نفوذپذیری غشاء درونی لیپوئیدی میتوکندری را به پروتون افزایش می‌دهند، در نتیجه پتانسیل الکتروشیمیایی را کم و مدار ATP سنتاز را تبدیل به اتصال کوتاه می‌کنند. از این طریق، اکسیداسیون می‌تواند بدون فسفریلاسیون پیشرفت کند.

یونوفورها نفوذ کاتیون‌های خاصی را به غشا امکان‌پذیر می‌کنند.

یونوفورها مولکول‌های چربی دوستی هستند که به علت توانایی در ترکیب کردن بعضی از کاتیون‌های خاص انتقال آنها از خلال غشاهای بیولوژیک تسهیل می‌کنند، مثل والینومایسین (K^+). به جداکننده‌های کلاسیک مانند دی‌نیتروفنل، در حقیقت پروتون یونوفور هستند.

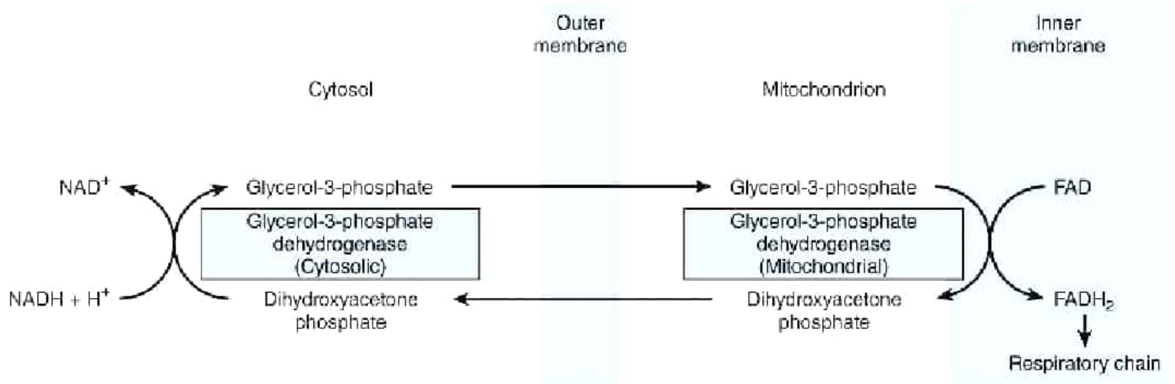
سیستم‌های ناقل در غشای داخلی میتوکندری

سیستم‌های انتقال دهنده در غشای داخلی میتوکندری: ۱) انتقال‌دهنده فسفات؛ ۲) هم انتقالی پیرووات؛ ۳) انتقال‌دهنده دی کربوکسیلات؛ ۴) انتقال‌دهنده تری کربوکسیلات؛ ۵) انتقال‌دهنده ـ کتوگلوتارات؛ ۶) انتقال‌دهنده نوکلئوتید آدنین. N– اتیل مالئی‌مید، هیدروکسی سینامات و آتراکتیلوزید، سیستم‌های مشخص‌شده را مهار (−) می‌کنند.

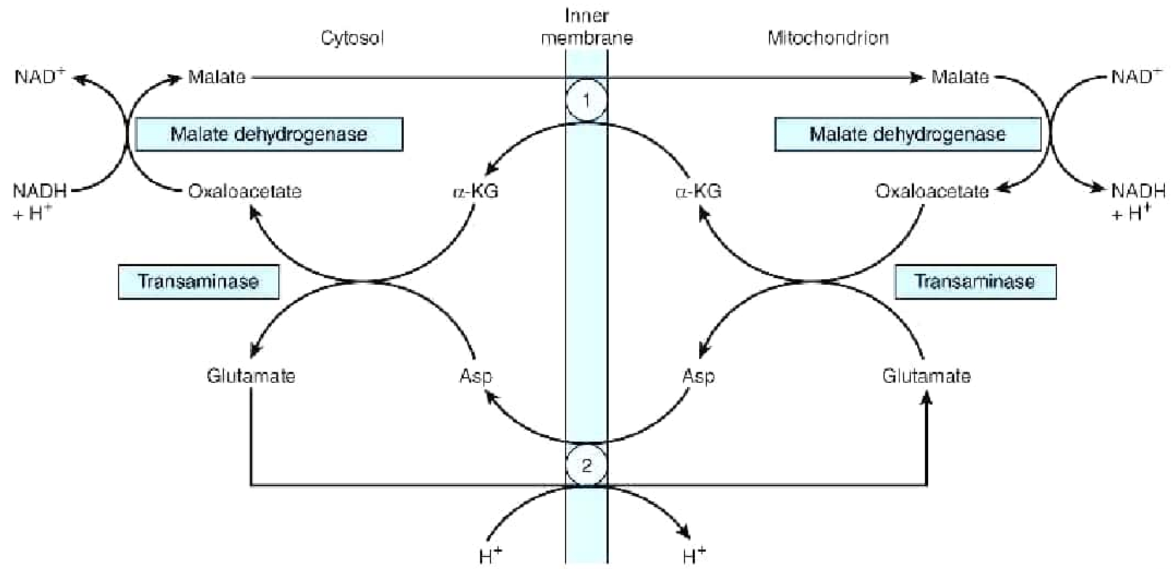
شاتل گلیسروفسفات

انتقال NADH خارج میتوکندریایی با واسطه‌ی شاتل‌های سوبسترا انجام می‌شود انتقال اکی‌والان‌های احیاءکننده از خلال غشای میتوکندری نیاز به زوج‌های سوبسترایی دارد که به وسیله دهیدروژنازهای مناسب در هر طرف غشای میتوکندری به یکدیگر پیوند داده شده‌اند. مکانیسم انتقال با استفاده از شاتل گلیسروفسفات انجام می‌گیرد.

1. Uncouplers
2. Thermogenin



شکل ۵-۱۰. شاتل گلیسروفسفات برای انتقال اکی‌والان‌های احیا کننده از سیتوزول به داخل میتوکندری



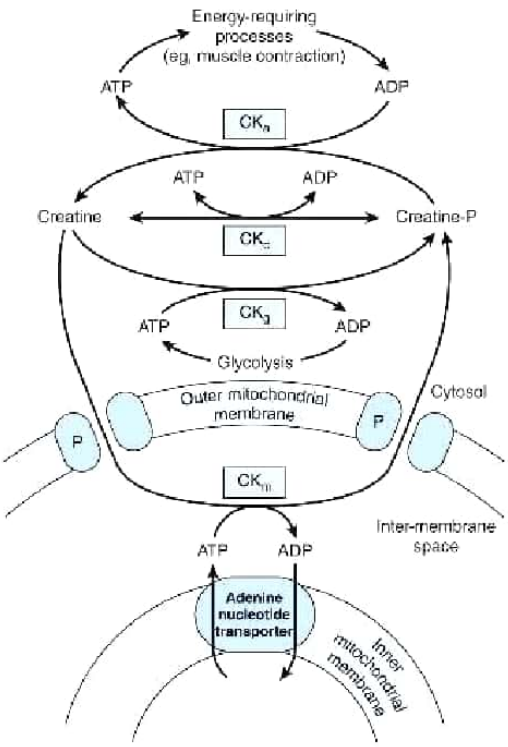
شکل ۶-۱۰. شاتل مالات برای انتقال اکی‌والان‌های احیا کننده از سیتوزول به داخل میتوکندری.

۱) انتقال‌دهنده کتوگلوتارات؛ ۲) انتقال‌دهنده گلوتامات ـ آسپارتات.

سیستم انتقالی مربوط به مالات ناشی از نفوذناپذیری غشای میتوکندری نسبت به اگزالواستات است که باید قبل از انتقال از غشای میتوکندری با گلوتامات واکنش داده و با ترانس آمیناسیون آسپارتات و ∝- کتوگلوتارات را ایجاد کند پس از این مراحل مجدداً اگزالواستات در سیتوزول تشکیل می‌شود.

شاتل کراتین فسفات

برای انتقال فسفات پرانرژی از میتوکندری، در بافت‌های فعال مانند عضلات اسکلتی و قلب مورد استفاده قرار می‌گیرد یک ایزوآنزیم از کراتین کیناز (CKm) در فضای بین غشایی میتوکندری وجود دارد که کاتالیزور انتقال فسفات پرانرژی از ATP به کراتین است. کراتین فسفات از طریق منافذ پروتئینی موجود در غشای خارجی میتوکندری به سیتوزول منتقل و به منظور تولید ATP در خارج میتوکندری قابل استفاده می‌شود.



شکل ۷-۱۰. شاتل کراتین فسفات دو عضله اسکلتی و قلب. این شاتل انتقال سریع فسفات پرانرژی را از ماتریکس میتوکندری به سیتوزول امکان‌پذیر می‌کند.

سؤالات فصل دهم

۱. در حضور آموباربیتال، تجمع کدام‌یک از ترکیبات زیر در زنجیره تنفسی افزایش می‌یابد؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) $FMNH_2$ ب) کوآنزیم Q

ج) سیتوکروم b د) سیتوکروم C

۲. آتراکتیلوزید و آنتی‌مایسین به‌ترتیب مهارکننده کدام اجزای فسفریلاسیون اکسیداتیو هستند؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) مهار ناقل ATP و ADP به داخل و خارج میتوکندری/کمپلکس III

ب) مهار ناقل ATP و ADP به داخل و خارج میتوکندری/کمپلکس II

ج) جزء F0 از ATP سنتاز/کمپلکس IV

د) جزء F1 از ATP سنتاز/کمپلکس III

۳. کدام‌یک از موارد زیر به واحد **F0** از **ATP** سنتاز متصل می‌شود و مانع سنتز **ATP** در میتوکندری می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) روتنون

ب) آمیتال

ج) ۲و۴ – دی نیترو فنل

د) الیگو مایسین

۴. کدام‌یک از ترکیبات زیر انتقال الکترون به اکسیژن را در آخرین مرحله زنجیره انتقال الکترون مهار می‌کند؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) سدیم آزید

ب) روتنون

ج) الیگو مایسین

د) آنتی‌مایسین A

۵. سندرم منکه ناشی از نقص در جذب مس در روده است. کدام‌یک از کمپلکس‌های زنجیره انتقال الکترون در این بیماران دچار اختلال می‌شود؟
(پزشکی شهریور ۹۲)

الف) I
ب) II
ج) III
د) IV

۶. **KCN** کدام‌یک از کمپلکس‌های زنجیره انتقال الکترون را مهار می‌کند؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) I
ب) IV
ج) II
د) III

۷. بیماری به‌دلیل مسمومیت با **HCN** به اورژانس منتقل شده است. مهار کدام‌یک از موارد زیر زنجیره انتقال الکترون باعث بدحالی بیمار شده است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) سیتوکروم اکسیداز
ب) NADH دهیدروژناز
ج) سوکسینات دهیدروژناز
د) یوبی کینون سیتوکروم C اکسیدو ردوکتاز

۸. کدام ترکیبات به‌عنوان جداکننده فسفریلاسیون از اکسیداسیون زنجیره انتقال الکترون عمل می‌کند؟
(پزشکی اسفند ۹۵)

الف) آنتی‌مایسین A
ب) ۲و۴ - دی‌نیترو فنل
ج) سیانید
د) مالونات

۹. گاز مونواکسیدکربن، کدام‌یک از کمپلکس‌های زنجیره انتقال الکترون را مهار می‌کند؟
(پزشکی شهریور ۹۶)

الف) III
ب) I
ج) II
د) IV

پاسخ‌نامه فصل دهم

سؤال	الف	ب	ج	د
۱	■	□	□	□
۲	■	□	□	□
۳	□	□	□	■
۴	■	□	□	□
۵	□	□	□	■
۶	□	■	□	□
۷	■	□	□	□
۸	□	■	□	□
۹	□	□	□	■
۱۰	□	□	□	□

فصل ۱۱

انـدوکـرین‌ها

سلول هدف شامل هـر سلولی است که در آن هورمون (لیگانـد) بـه رسپتورش متصل شود خـواه اینکه پـاسخ بیوشیمیایی یا فیزیولوژیک انجام شود یا خیر. فاکتورهای زیادی پاسخ سلول هدف به هورمون را تعیین می‌کنند. این می‌تواند شامل دو راه کلی باشد:

۱) فاکتورهایی که بر غلظت هورمون در سلول‌های هدف اثر می‌کند.

۲) فاکتورهایی که بر پاسخ واقعی سلول هدف به هورمون اثر می‌کنند.

مــواد تعیین‌کننـــده غلظت هورمون در ســـلول هد ف:

- مقدار ساخت و ترشح هورمون‌ها
- نزدیک بودن سلول هدف به منبع هورمون
- ثابت‌های تجزیـه‌ای هورمون با پـروتئین‌های حـامل پلاسمایی (اگر موجود باشند)
- تبدیل حالت‌های غیرفعال یا کم فعال هورمون به فرم کاملاً فعال
- مقدار کلیرانس هورمون از پلاسما به‌وسیله بافت‌های دیگر یا هضم، متابولیسم و ترشح

تعیین‌کننده‌های پاسخ سلول هدف:

- تعداد، فعالیت نسبی، وضعیت اشغال شدن رسپتورهای اختصاصی بر روی غشاء پلاسمایی یا سیتوپلاسم یا هسته
- متابولیسم (فعال شدن یا غیرفعال شدن) هورمون در سلول هدف
- حضور فـاکتورهای دیگر درون سلول که بـرای پاسخ هورمونی لازم هستند.
- بیش یا کم ـ تنظیمی رسپتور به دنبال واکنش با لیگاند
- غیرفعال شدن پس‌رسپتوری سلول شامل کم‌تنظیمی رسپتور

یک سلول هدف به وسیله توانایی خود در انتخاب متصل شدن رسپتور هم جنس به یک هورمون تعریف می‌شود. ویژگی‌های بیوشیمایی متعددی از این واکنش متقابل برای اینکه واکنش بین هـورمـون رسپتور از نظر فیزیولوژیک مناسب باشد، مهم است.

۱) اتصال باید اختصاصی باشد به این معنی کـه قـابل جابجایی با آگونیست یا آنتاگونیست باشد.

۲) اتصال قابل اشباع شدن باشد.

۳) اتصال باید در محدوده غلظتی بیولوژیک قابل انتظار اتفاق بیفتد.

انتقال سیگنال (signal transduction) در دو راه کلی اتفاق می‌افتد. هورمون‌های پلی پپتیدی و کاتکول آمین‌ها به رسپتورهای واقع در غشا پلاسمایی متصل شده و به این ترتیب ایجاد سیگنالی می‌کنند که وظایف مختلف داخـل سلول را تنظیم می‌کند که این مسئله بـا تغییر فعالیت یک آنزیم صورت می‌گیرد.

برعکـس، هورمون‌هـای اسـتروئیدی، رتینوئیـدی و تیروئیدی با رسـپتورهای داخل سـلولی واکنش می‌دهند و ایـن کمپلکـس لیگاندرسـپتور اسـت کـه مسـتقیما سـیگنالی را بـرای ژن‌هـای مخصوصی فراهـم می‌آورد کـه بـه این وسـیله میـزان نسـخه‌برداری را تحـت تأثیر قـرار می‌دهـد.

طبقه‌بندی هورمون‌ها

جدول ۱-۱۱. طبقه‌بندی هورمون‌ها بر مبنای مکانیسم عمل آنها

I. هورمون‌هایی که به رسپتورهای داخل سلولی متصل می‌شوند:

- اندروژن‌ها
- کلسی‌تریول ($(OH)_2-D_3$ ۲۵ و ۱)
- استروژن‌ها
- گلوکوکورتیکوئیدها
- منیرالوکورتیکوئیدها
- پروژستین‌ها
- اسید رتینوئیک
- هورمون‌های تیروئید (T_3 و T_4)

II. هورمون‌هایی که به رسپتورهای سطح سلول متصل می‌شوند:

الف) پیامبر ثانویه cAMP است:

- کاتکول‌آمین‌های آلفا ـ ۲ ـ آدرنرژیک
- کاتکول آمین‌های بتا ـ آدرنرژیک
- هورمون آدرنو کورتیکوتروپ
- هورمون آنتی‌دیورتیک
- کلسی‌تونین
- گونادوتروپ جفتی انسان
- هورمون آزادکنندهٔ کورتیکوتروپ
- هورمون محرک فولیکول (FSH)
- گلوکاگون
- لیپوتروپین
- هورمون لوتئینیزینگ (LH)
- هورمون محرک ملانوسیت
- هورمون پاراتیروئید
- سوماتواستاتین
- هورمون محرک تیروئید

ب) پیامبر ثانوی cGMP است:

- فاکتور ناتریورتیک دهلیزی
- نیتریک اکسید

ج) پیامبر قوی کلسیم یا فسفاتیدیل اینوزیتول (یا هر دو) است:

- استیل‌کولین (موسکارینی)
- آلفا – ۱ ـ آدرنرژیک کاتکول‌آمین
- آنژیوتانسین II
- آنتی‌دیورتیک هورمون (وازد پرسین)
- کوله‌سیتوکینین
- گاسترین
- هورمون آزادکننده گونادوتروپ
- اکسی‌توسین
- فاکتور رشد مشتق از پلاکت
- ماده P
- هورمون آزادکننده تیروتروپ

د) پیامبر ثانوی آبشار کیناز یا فسفاتاز است:

- سوماتوتروپین جفتی
- فاکتور رشد اپیدرمال
- اریتروپویتین
- فاکتور رشد فیبروبلاست
- هورمون رشد
- انسولین
- فاکتورهای رشد شبه انسولین I و II
- فاکتور رشد عصب
- فاکتور رشد مشتق از پلاکت
- پرولاکتین
- آدیپونکتین
- لپتین

جدول ۲-۱۱. ویژگی‌های عمومی دسته‌های هورمونی

انواع	گروه I	گروه II
	استروئیدها- یدوتیرونین‌ها کلسی‌تریول - رتینوئیدها	پلی‌پپتیدها - پروتئین‌ها گلیکوپروتیئن‌ها کاتکول‌آمین‌ها
قابلیت حل شدن	لیپوفیل	هیدروفیل
پروتئین‌های حامل	بله	خیر
نیمه عمر پلاسمایی	طولانی (ساعت‌ها تا روزها)	کوتاه (دقایق)
رسپتور	داخلی سلولی	غشاء پلاسمایی
مدیاتور	کمپلکس رسپتور - هورمون	cAMP و cGMP و Ca^{2+} متابولیت‌های کمپلکس فسفواینوزیتول، آبشارهای کیناز

در هورمون‌های لیپوفیل درصد نسبی هورمون متصل و هورمون آزاد به وسیله وابستگی اتصال و ظرفیت اتصال پروتئین حامل تعیین می‌شود. هورمون آزاد که فرم فعال بیولوژیک هورمون است به آسانی از عرض غشاء پلاسمایی لیپوفیل تمامی سلول‌ها می‌گذرد و به رسپتورهای سیتوزولی یا هسته برخورد می‌کند.

بعضی هورمون‌ها به همان وضعیت نهایی ساخته شده و ترشح می‌شوند هورمون‌های این دسته شامل هورمون‌های مشتق شده از کلسترول هستند. بعضی دیگر مانند کاتکولامین‌ها در وضعیت نهایی ساخته و در سلول‌های تولید کننده ذخیره می‌شوند بعضی دیگر از مولکول‌های پیش ساز در سلول‌های تولیدکننده ساخته شده و در موارد فیزیولوژیک ترشح می‌شوند (انسولین) و بالاخره بعضی دیگر از هورمون‌ها از مولکول‌های پیش‌ساز در محیط به فرم فعال تبدیل می‌شوند (DHT,T3).

بسیاری از هورمون‌ها پلی‌پپتید یا گلیکوپروتئین هستند. محدودهٔ اندازهٔ آنها از هورمون آزادکنندهٔ تیروتروپ (TRH) که یک تری‌پپتید است تا پلی‌پپتیدهای تک‌زنجیره مانند آدرنوکورتیکوتروپ (ACTH، ۳۹ اسیدآمینه)، هورمون پاراتیروئید (PTH، ۸۴ اسیدآمینه) و هورمون رشد (GH، ۱۹۱ اسیدآمینه) است. انسولین یک هترودایمر زنجیره AوB و به ترتیب شامل ۲۱ و ۳۰ اسیدآمینه است. هورمون محرک فولیکول (FSH) هورمون لوتئینیزه (LH)، هورمون محرک تیروئید (TSH) و گونادوتروپین جفتی انسانی (HCG) و هورمون‌های گلیکوپروتئینی، ساختمان هترودایمر $\alpha - \beta$ هستند. زنجیرهٔ α در تمامی این هورمون‌ها یکسان است و تفاوت زنجیره β عامل تمایز این هورمون‌هاست.

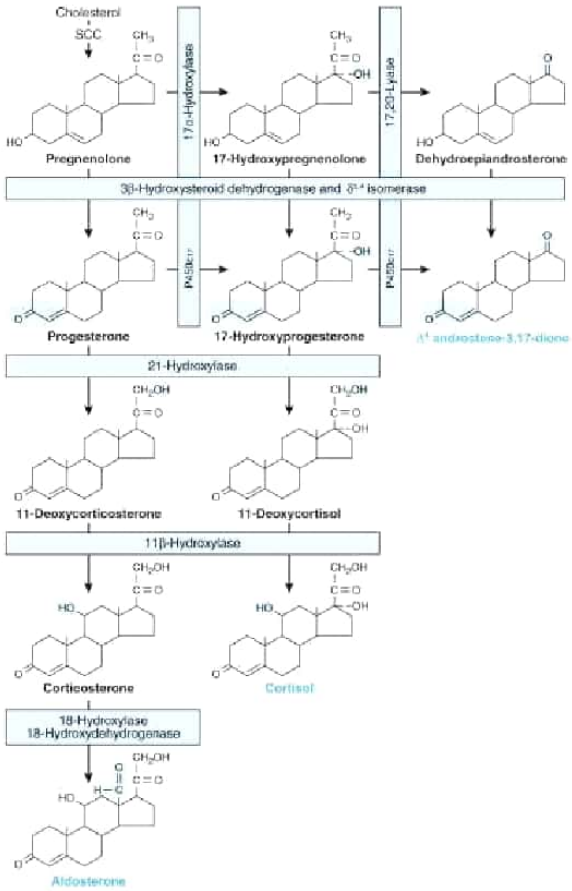
ساخت مینرالوکورتیکوئیدها

ساخت آلدسترون مسیر مینرالوکورتیکوئید را دنبال کرده و در زوناگلومرولوزا اتفاق می‌افتد. پرگننولون با عمل دو آنزیم ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (3β–OHSD) و $\Delta^{4,5}$ ایزومراز شبکه صاف آندوپلاسمی به پروژسترون تبدیل می‌شود. پروژسترون در کربن ۲۱ هیدروکسیله شده و ۱۱- دزوکسی کورتیکواسترون (DOC) را می‌سازد که یک مینرالوکورتیکوئید (نگهدارنده سدیم) فعال است. هیدروکسیلاسیون بعدی در

کربن ۱۱، کورتیکواسترون را تولید می‌کند که فعالیت گلوکورتیکوئیدی داشته و یک مینرالوکور تیکوئید ضعیف است (کمتر از ۵درصد قدرت آلدوسترون را دارد). در بعضی گونه‌ها (مانند جوندگان) کورتیکواسترون قوی‌ترین گلوکورتیکوئید است. هیدروکسیلاسیون کربن ۲۱ برای فعالیت مینرالوکورتیکوئید و گلوکوکورتیکوئید ضروری است ولی بیشتر استروئیدهای با گروه هیدروکسیل کربن ۱۷ بیشتر فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی تا مینرالوکورتیکوئیدی دارند. در زوناگلومرولوزا که آنزیم ۱۷– α هیدروکسیلاز رتیکولوم آندوپلاسمی صاف را ندارد. یک ۱۸ هیدروکسیلاز میتوکندری موجود است. ۱۸– هیدروکسیلاز (آلدوسترون سنتتاز) برای کورتیکواسترون عمل کرده تا ۱۸–هیدروکسی کورتیکواسترون را بسازد که این ۱۸– هیدروکسی کورتیکواسترون با تبدیل الکل شمارهٔ ۱۸ به آلدئید به آلدسترون تغییر می‌کند. این توزیع منحصر به فرد آنزیم‌ها و تنظیم مخصوص زوناگلومرالوزا به وسیله K^+ و آنژیوتانسین II بعضی محققین را بر آن داشته که پیشنهاد کنند علاوه‌بر اینکه آدرنال به خودی خود دو غده است، قشر آدرنال نیز در حقیقت دو عضو مجزا است.

سنتز گلوکوکورتیکوئید

سنتز گلوکوکورتیکوئید به سه هیدروکسیلاز واقع در نواحی رتیکولاریس و فاسیکولاتای قشر آدرنال که به ترتیب بر کربن های شماره ۱۷،۲۱ و ۱۱ اثر می کنند نیاز دارد. دو واکنش اول سریع هستند ولی هیدروکسیلاسیون کربن ۱۱ نسبتا آرام است. اگر کربن شماره ۱۱ در ابتدا هیدروکسیله شود، از عمل ۱۷–آلفا–هیدروکسیلاز ممانعت شده و مسیر مینرالوکورتیکوئید ادامه می یابد(کورتیکواسترون یا آلدسترون رابر حسب نوع سلول می سازد).۱۷– آلفا– هیدروکسیلاز یک آنزیم شبکه اندوپلاسمی صاف است که یا بر روی پروژسترون یا به طور معمول تر بر روی پرگننولون اثر می کند.۱۷– آلفا– هیدروکسی پروژسترون در مکان کربن ۲۱ هیدروکسیله شده و ۱۱–دزوکسی کورتیزول را می سازد که این ۱۱– دزوکسی کورتیکوئید سپس در مکان C۱۱ هیدروکسیله شده و کورتیزول یعنی قوی‌ترین گلوکوکورتیکوئید طبیعی انسان را می سازد. ۲۱– هیدروکسیلاز یک آنزیم شبکه اندوپلاستی صاف است در حالی که ۱۱–بتا– هیدروکسیلاز یک آنزیم میتوکندری است. بنابراین استروئیدوژنز حرکت رفت و برگشت متوالی مواد را به داخل و از داخل به خارج میتوکندری به همراه دارد.



شکل ۱–۱۱. مسیرهای دخیل در سنتز سه گروه عمده از استروئیدهای آدرنال (مینرالوکورتیکوئیدها و اندروژن‌ها).
آنزیم‌ها در مستطیل‌ها نمایش داده شده و تغییرات هر مرحله سایه زده شده‌اند. توجه کنید که فعالیت‌های ۱۷– آلفا – هیدروکسیلاز و ۲۰ و ۱۷ لیاز هر دو بخشی از یک آنزیم هستند که به نام $P450C_{17}$ نامگذاری شده است.

سنتز آندروژن

آندروژن یا پیش‌ساز اندروژن عمده که به‌وسیله قشر آدرنال تولید می‌شود، دهیدرواپی‌اندروسترون (DHEA) است. بیشتر ۱۷–هیدروکسی پرگننولون‌ها مسیر گلوکوکورتیکوئید را دنبال می‌کند ولی بخش کوچکی از آنها شکست اکسیداتیو پیدا کرده و زنجیره‌های جانبی دو کربنه با عمل ۱۷ و ۲۰ لیاز از آنها جدا می‌شود. عمل لیاز در حقیقت بخشی از همان آنزیم ($p450\ C_{17}$) است که ۱۷– هیدروکسیلاسیون را کاتالیز می‌کند.

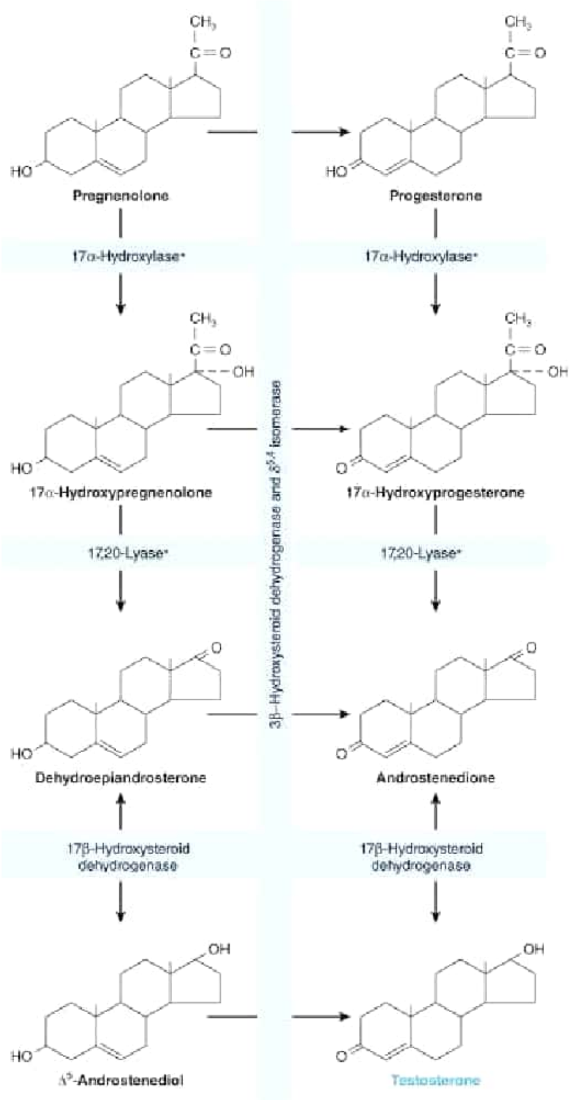
این آنزیم یک پروتئین دو عملکردی[1] است. فعالیت لیاز در هر دوی آدرنال‌ها و گنادها مهم است و به طور انحصاری بر روی سلول‌های حاوی ۱۷– آلفا– هیدروکسی اثر می‌کند. تولید آندروژن آدرنال به طور چشمگیری افزایش می‌یابد اگر از بیوسنتز گلوکوکورتیکوئید به‌وسیله کمبود یکی از هیدروکسیلازها (سندرم آدرنوژنیتال[2]) ممانعت شود. DHEA حقیقتاً یک پیش هورمون است چون عمل 3β–OHSD و $\Delta^{4,5}$–isomerase آندروژن ضعیف DHEA را به اندروژن قوی‌تر آندروستندیون[3] تبدیل می‌کند.

مقادیر اندکی از آندروستندیون در آدرنال به‌وسیله عمل لیاز برروی ۱۷– آلفا– هیدروکسی پروژسترون سنتز ساخته می‌شود. احیاء آندروستندیون در جایگاه کربن شماره ۱۷ به ساخت تستوسترون منتهی می‌شود که قوی‌ترین آندروژن آدرنال است. به‌وسیله این مکانیسم مقادیر کمی از تستوسترون در آدرنال ساخته می‌شود و بیشتر این تبدیل در بیضه‌ها اتفاق می‌افتد.

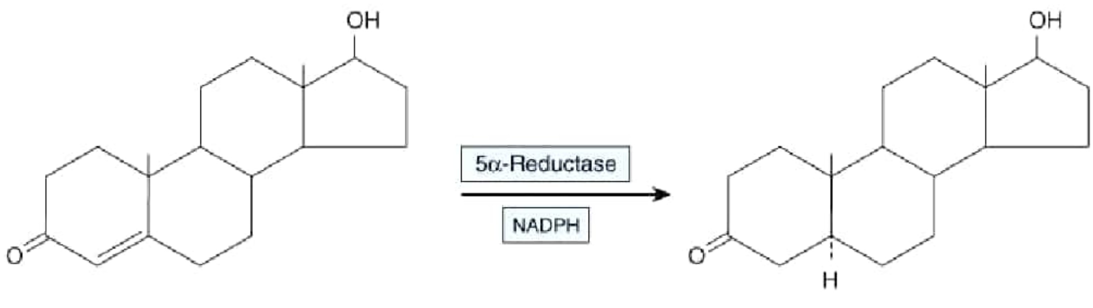
1. Dual function protein
2. Adrenogenital syndrome
3. Aromatase enzyme complex

استروئیدوژنز در بیضه‌ها

آندروژن‌های بیضه‌ای به وسیله بافت بینابینی سلول‌های لیدیگ ساخته می‌شود. تستسترون به وسیله دومسیر متابولیزه می‌شود. یکی از آن‌ها اکسیداسیون در جایگاه



شکل ۲–۱۱. مسیر بیوسنتز تستوسترون. مسیر سمت چپ شکل مسیر Δ^5 یا دهیدروکسی اپی‌اندروسترون نامیده می‌شود. مسیر سمت راست شکل مسیر Δ^5 یا پروژسترون نامیده می‌شود. علامت ستاره نشان می‌دهد که فعالیت ۱۷ـ آلفا هیدروکسیلاز و ۱۷ و ۲۰ یاز در یک پروتئین واحد به نام $P450C_{17}$ جای دارد.



شکل ۳ - ۱۱. دی‌هیدروتستوسترون از طریق عمل آنزیم ۵ - α - ردوکتاز از تستوسترون تشکیل می‌گردد.

استروئیدوژنز تخمدان‌ها

استروژن‌ها خانواده‌ای از هورمون‌ها هستند که در بافت‌های مختلفی ساخته می‌شوند. ۱۷- بتا- استرادیول استروژن اصلی تخمدان است. در بعضی گونه‌ها استروژن که در بافت‌های مختلف ساخته می‌شود فراوان‌تر است. طی حاملگی استریول بیشتری به‌طور نسبی تولید شده که منشاء آن از جفت است. مسیر عمومی استقرار درون سلولی آنزیم‌های دخیل در مراحل اوّلیه ساخت استرادیول همانند سنتز آندروژن است.

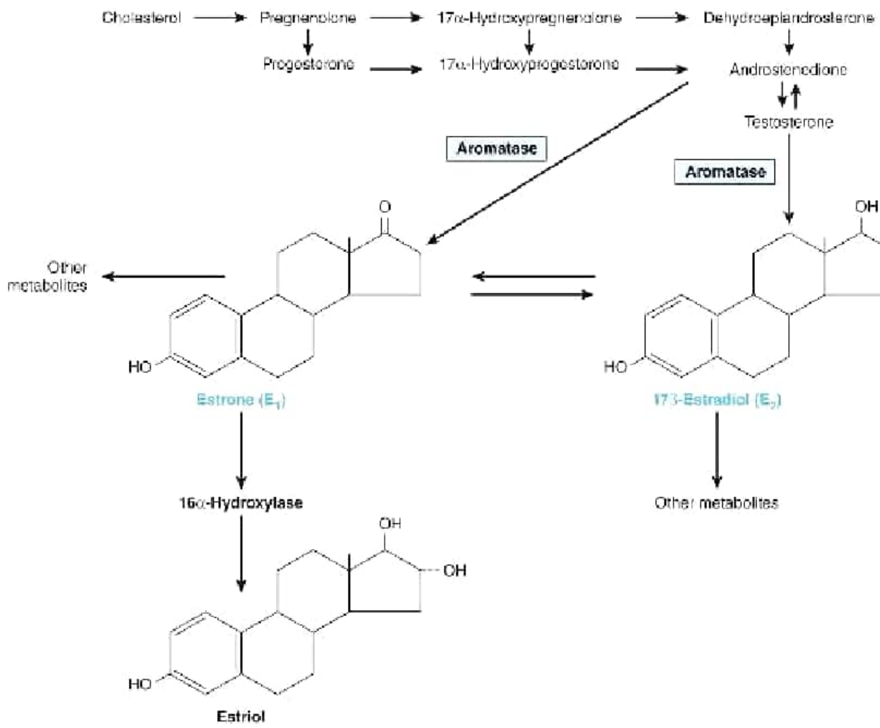
استروژن‌ها از فرآیند پیچیده آروماتیزه شدن آندروژن‌ها ساخته می‌شود. در این فرآیند سه مرحلهٔ هیدروکسیلاسیون که هر کدام آنها به O_2 و NADPH نیاز دارند، وجود دارد. کمپلکس آنزیمی آروماتاز[1] به نظر می‌رسد که شامل یک مونواکسیژناز P۴۵۰ است. استروژن زمانی ساخته می‌شود که سوبسترای کمپلکس آنزیمی تستوسترون باشد و استرون از آروماتیزه شدن آندروستندیون ساخته می‌شود.

تعیین غشاء سلولی استروئیدهای مختلف تخمدان مشکل بوده ولی مبادلهٔ سوبسترا بین دو نوع سلول در آن دخیل است. سلول‌های تکا منشأ آندروستندیون و تستوسترون هستند. این آندروژن‌ها به‌وسیله آنزیم آروماتاز در سلول‌های گرانولوزا به ترتیب به استرون و استرادیول تبدیل می‌شوند.

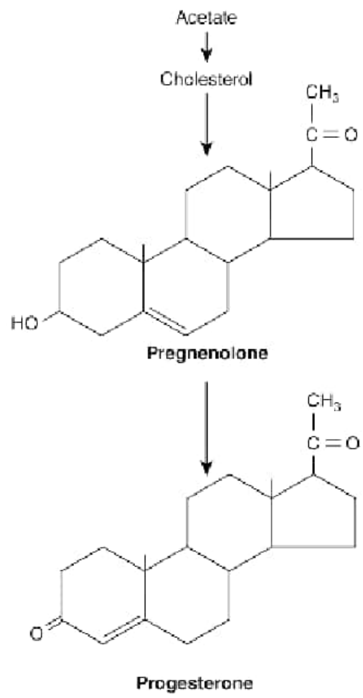
پروژسترون، که پیش‌ساز تمام هورمون‌های استروئیدی است، به‌وسیله جسم زرد به عنوان هورمون انتهای تولید ساخته و ترشح می‌شود زیرا این سلول‌ها آنزیم‌های لازم برای تبدیل پروژسترون به دیگر هورمون‌های استروئیدی را ندارند.

مقادیر عظیمی از استروژن از آروماتیزه شدن آندروژن‌ها در بافت‌های محیطی تولید می‌شوند. در مردها آروماتیزه شدن محیطی تستوسترون به استرادیول (E_2)، ۸۰٪ تولید استرادیول را تشکیل می‌دهد. در زنان آندروژن‌های آدرنال سوبسترای مهمی در این بخش بوده به طوری که ۵۰٪ از E_2 تولید شده در طی حاملگی از آرومتیزه شدن آندروژن‌ها است. تبدیل آندروستندیون به استرون منبع اصلی استروژن در خانم‌های یائسه است. فعالیت آرماتاز در سلول‌های چربی و همچنین کبد، پوست و بافت‌های دیگر موجود است. افزایش فعالیت این آنزیم ممکن است با استروژنیزه شدن که مشخصهٔ بیماری‌هایی مثل سیروز کبد، هیپرتیروئیدی، پیری و چاقی است، در ارتباط باشد. مهارکننده‌های آروماتاز امیدهای تازه‌ای را به عنوان عوامل درمانی در سرطان پستان و احتمالاً سایر بدخیمی‌های دستگاه تولید مثل زنانه ارائه می‌دهند.

1. Aromatase enzyme complex



شکل ۴- ۱۱. بیوسنتز استروژن‌ها.



شکل ۵-۱۱. بیوسنتز پروژسترون در جسم زرد.

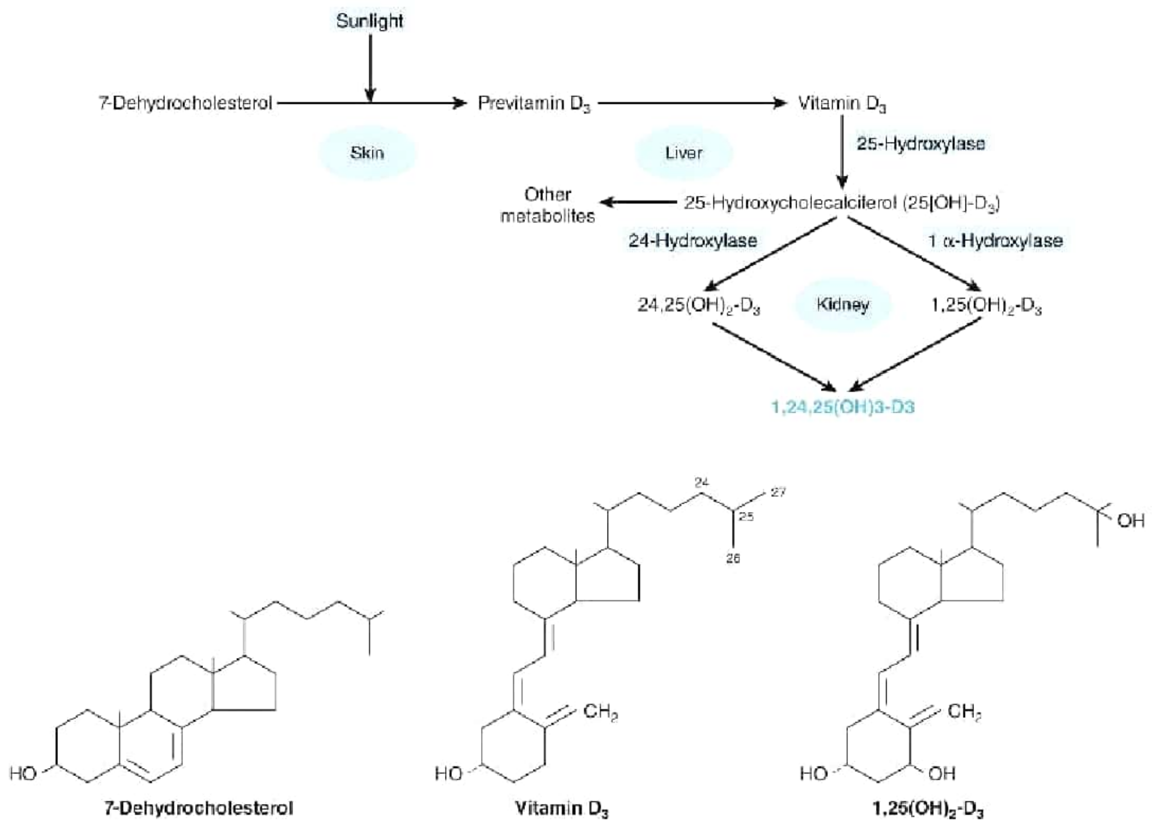
- ۲۵ـ هیدروکسیلاسیون در رتیکولـوم اندوپلاسمی و در واکنشی که بـه منیزیم، NADPH، اکسیـژن مولکولی و یک فاکتور سیتوپلاسمی نامشخص نیاز دارد، اتفاق می‌افتد دو آنزیم در اینجا دخیل هستند:
  ۱) سیتوکروم P450 ردوکتاز وابسته به NADPH
  ۲) سیتوکروم P450
- نقش اصلی کلسی تریول افزایش جذب روده‌ای کلسیم است و همچنین در بروز اثر PTH در بافت استخوانی و کلیه‌ها نیز دخالت دارد.

کاتکولامین‌ها

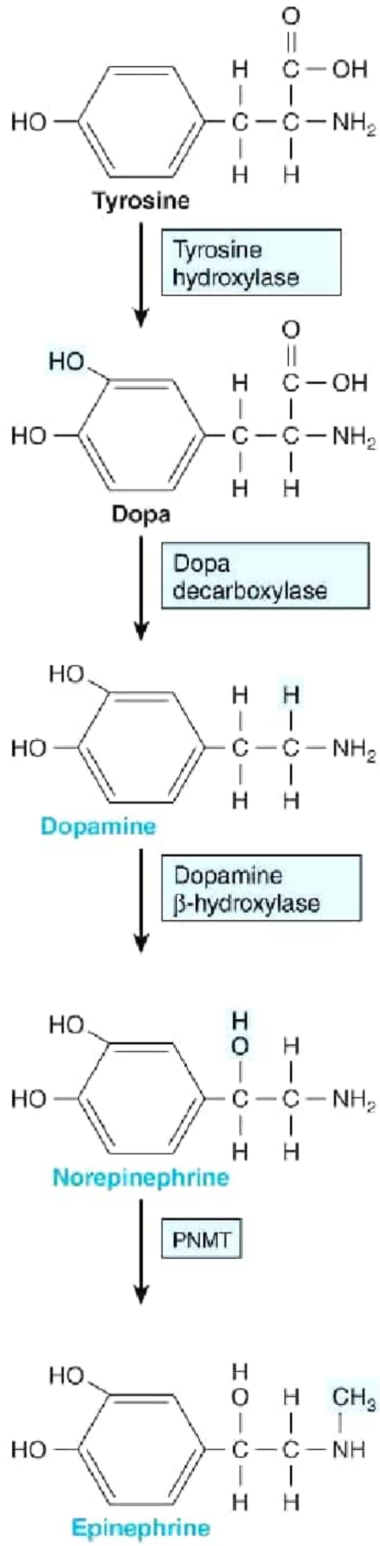
سه آمین دوپامین، اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین در سلول‌های کـرومافین مدولای آدرنـال از تیروزین ساخته می‌شوند. محصول عمده مدولای آدرنال اپی‌نفرین است و در بافت‌های خارج مدولا ساخته نمی‌شود. تبدیل تیروزین به

اپی‌نفرین به چهار مرحله متوالی زیر نیاز دارد:
۱) هیدروکسیلاسیون حلقه
۲) دکربوکسیلاسیون
۳) هیدروکسیلاسیون زنجیره جانبی برای تشکیل نوراپی‌نفرین
۴) اِن ـ متیلاسیون برای ساخت اپی‌نفرین.

تیروزین هیدروکسیلاز مرحله محدودکننده سرعت در بیوسنتز کاتکولامین‌هاست و کوفاکتور آن تتراهیدروپتریدین است. DOPA دکربوکسیلاز برای انجام عمل خود به پیریدوکسال فسفات نیاز دارد. دوپامین بتا هیدروکسیلاز (DBH) یک مونواکسیژناز است که از آسکوربات به عنوان دهنده الکترون، مس در محل فعال آنزیم و فومارات به عنوان modulator استفاده می‌کند و فنیل اتانول آمین ـ اِن ـ متیل ترانسفراز (PNMT) ساخت اپی‌انفرین را کاتالیز می‌کند.



شکل ۶-۱۱. ساختن و هیدروکسیلاسیون ویتامین D3. ۲۵ـ هیدروکسیلاسیون در کبد اتفاق می‌افتند و بقیه هیدروکسیلاسیون‌ها در کلیه انجام می‌شود. D3- $(OH)_2$ ۲۶ و ۲۵ و D3- $(OH)_3$ ۲۶ و ۲۵ احتمالاً به همین ترتیب ساخته می‌شوند. فرمول‌های ۷ ـ دهیدرو کلسترول ویتامین D3- $(OH)_3$ ۲۵ و ۱ همچنین نشان داده شده‌اند.



شکل ۷-۱۱. بیوسنتز کاتکول آمین‌ها.

T3 و T4

آنها بـه عنـوان بخشی از مولکول بـزرگ پیش‌ساز (تیروگلوبولین) ساختـه می‌شوند. آنهـا در یک مخـزن داخل سلول (کولوئید) ذخیره می‌شوند و تبدیل محیطی T4 به T3 انجام می‌شود که T3 فرم فعال‌تر هورمون است.

تیروگلوبولین پیش‌ساز T4 و T3 است. این ماده یک پروتئین یُدینه و گلیکوزیله است. حـدود ۷۰ درصد یُـد موجود در تیروگلوبولین به صورت پیش‌سازهای غیرفعال مونویدوتیروزین (MIT) و دی‌یدوتیروزین (DIT) وجود دارد؛ در حالی که ۳۰ درصد بقیه در رزیدوهای یدوتیرونین T4 و T3 وجود دارند. وقتی ید به اندازهٔ کافی در دسترس باشد نسبت $\frac{T3}{T4}$ حدود $\frac{7}{1}$ است. در کمبود ید این نسبت همانند نسبت $\frac{DIT}{MIT}$ کاهش می‌یابد. این مولکول در سطح پایه‌ای سلول ساخته شده و از آنجا به سمت لومن یعنی جای ذخیره حالت T3 و T4 در کولوئید، حرکت می‌کند. مقدار تدارک دیده شده این هورمون‌ها در حالت عادی برای چند هفته در یک تیروئید نرمال وجود دارد. طی چند دقیقه پس از تحریک تیروئید به وسیله TSH، کولوئید وارد سلول شده و افزایش قابل توجه فعالیت فاگولیزوزوم‌ها وجود دارد. اسید پروتئازها و پپتیدازهای مختلف تیروگلوبولین را بـه آمینواسیدهای تشکیل دهنده آن، مثل T4 و T3، هیدرولیز کرده که آنها سپس سلول را از بخش بازال ترک می‌کنند. تیروگلوبولین پس یک پیش هورمون خیلی بزرگ است.

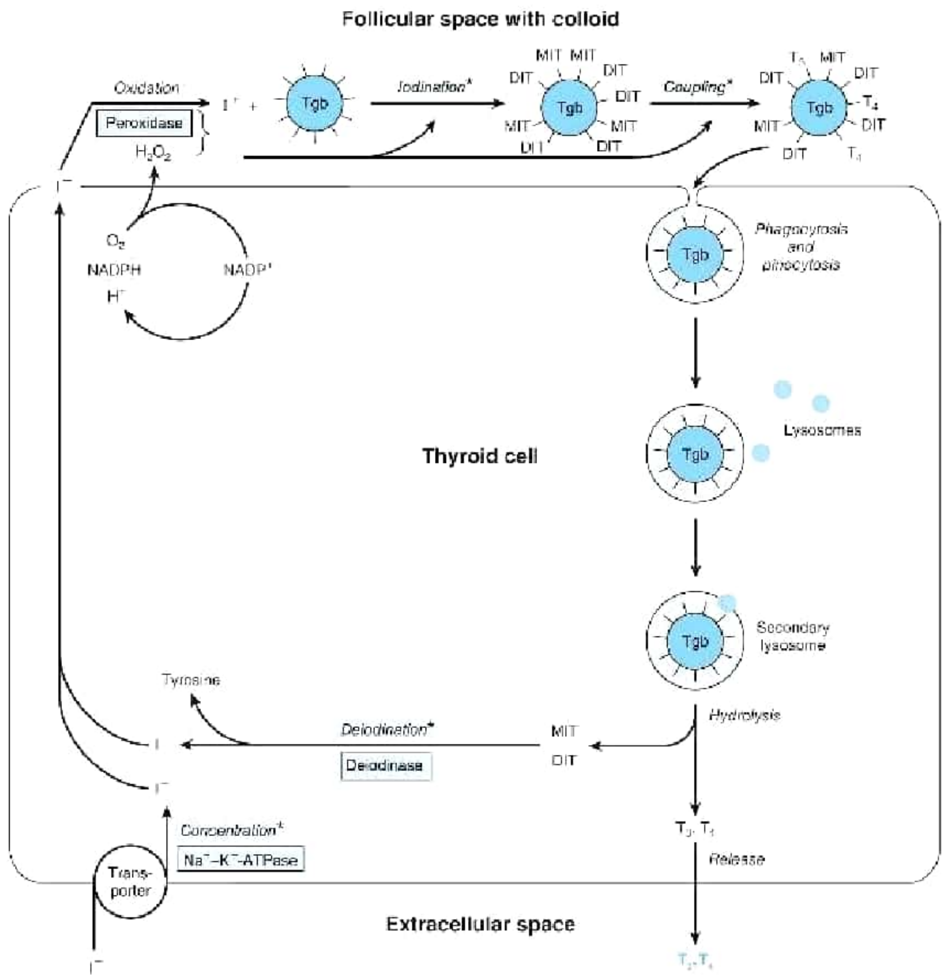
در متابولیســـم یدیـد چندیـن مرحلـه مجـزا دخالــت دارنـد

تیروئید قادر است I^- را در خلاف جهت گرادیان قوی الکتروشیمیایی آن، متمرکز کند. این یک فرآیند وابسته به انرژی است. که با حامل یدید وابسته به Na^+-K^+ ATPase تیروئیدی مرتبط است. نسبت یدید در تیروئید به یدید در سرم (نسبت $\frac{T}{S}$) بـازتـاب فعالیت این سیستم

انتقال‌دهنده است. این نسبت در انسان حدود $\frac{25}{1}$ است.

تیروئید تنها بافتی است که می‌تواند I^- را به وضعیت با ظرفیت بالاتر اکسید کند که این یک مرحلهٔ اجباری در ارگانیفیکاسیون و بیوسنتز هورمون تیروئید است. این مرحله یک پراکسیداز حاوی هم را به کار برده و در سطح لومینال سلول فولیکولار اتفاق می‌افتد. تیروپراکسیداز به پراکسیدهیدروژن به عنوان ماده اکسیدکننده نیاز دارد. H_2O_2 به‌وسیله یک آنزیم وابسته به NADPH که سیتوکروم C ردوکتاز را تقلید می‌کند، ساخته می‌شود.

تعدادی از ترکیبات از اکسیدشدن I^- جلوگیری کرده و در نتیجه از شرکت متعاقب آن در ساخت MIT و DIT جلوگیری می‌کند. مهم‌ترین این ترکیب داروهای تیوره هستند. آنها به عنوان داروهای آنتی‌تیروئید به کار می‌روند زیرا از بیوسنتز هورمون در این مرحله جلوگیری می‌کنند. به محض اینکه یدینه شدن اتفاق افتاد، ید دیگر به راحتی تیروئید را ترک نمی‌کند. تیروزین آزاد می‌تواند یدینه شده ولی در ساخت پروتئین‌ها شرکت نمی‌کند. چون هیچ tRNAای تیروزین یدینه را شناسایی نمی‌کند.



شکل ۸- ۱۱. مدل متابولیسم یدید در فولیکول تیروئید. یک سلول فولیکول در حالی که با لومن فولیکول (بالا) و فضای خارج‌سلولی (در پایین) مرتبط است، نشان داده شده است. سنتز هورمون‌های تیروئیدی در طی چند واکنش در فضای فولیکول اتفاق می‌افتد که بیشتر این واکنش‌ها با واسطه پراکسیداز هستند. هورمون‌های تیروئیدی ذخیره شده در کولوئید فضای فولیکولی، به‌وسیله هیدرولیز از تیروگلوبولین به فضای داخل سلولی تیروئید آزاد می‌شوند.

قسمت‌های ستاره‌دار مراحل فرآیندهای کمبود ارثی آنزیم است که باعث گواتر مادرزادی می‌شوند که اغلب این گواتر به هیپوتیروئیدی منتهی می‌شود.

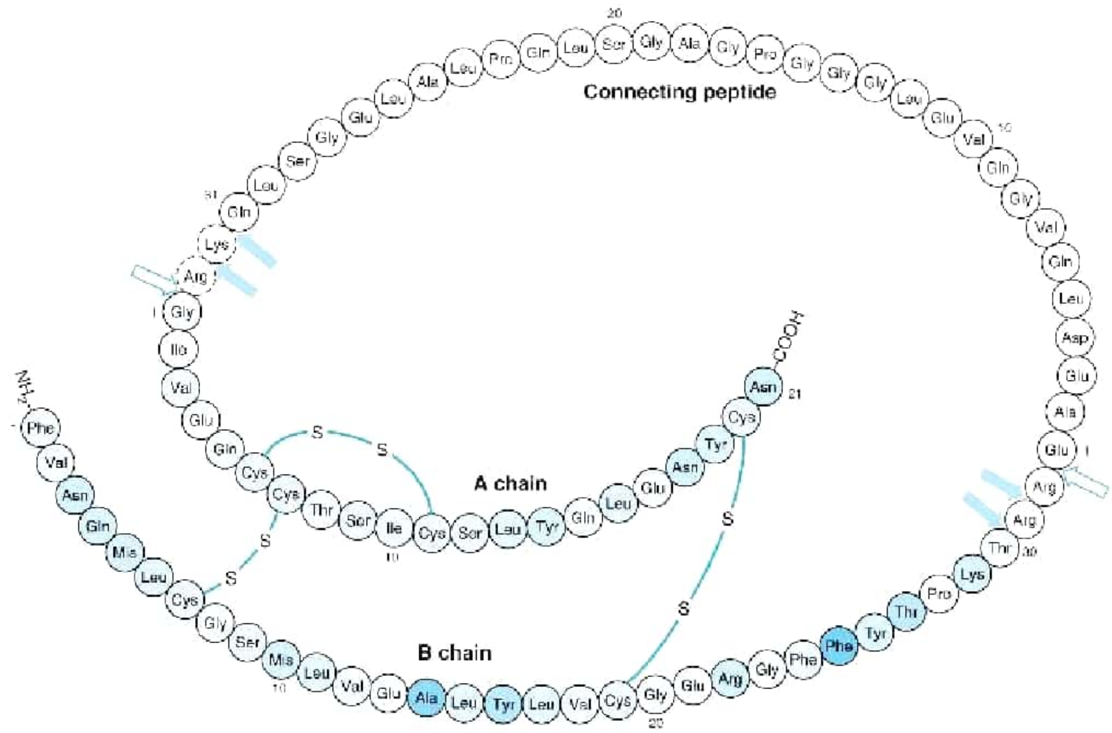
جفت‌شدن دو مولکول DIT برای ساختن T4 و یک مولکول MIT و یک DIT برای ساختن T3 در داخل مولکول تیروگلوبـولین اتفاق می‌افتد. یک دیدیناز I^- را از مولکول مونویدوتیرونین و دی یدوتیرونین غیرفعال خارج می‌کند این مکانیسم مقدار قابل‌توجهی از I^- به کار رفته در بیوسنتز T4 و T3 را فراهم می‌کند. یک دیدیناز محیطی در بافت‌های هدف مثل هیپوفیز، کلیه و کبد به طور انتخابی I^- را از موقعیت $5'$ مولکول T4 جدا کرده و T3 را می‌سازد که بسیار فعال‌تر است.

کاتکولامین‌هـا و هورمون‌های تیروئیـد از تیروزین سـاخته می‌شوند.

انسولین

انسولین یک ساختمان هترودایمر با یک پل دی‌سولفید درون زنجیره‌ای (A6 _ A11) و دو پل دی‌سولفیدی بین زنجیره‌ای (A7-B7,A20-B19) است انسولین به صورت پره پروانسولین ساخته می‌شود و در سلول‌های β و پس از ورود به شبکه اندوپلاسمی به پروانسولین تبدیل می‌شود.

همانطور که در شکل می‌بینید توالی پروانسولین از:
۱) بخش آمینی انتهای زنجیره B پپتید (زنجیره B ۲) c–peptide ۳) زنجیره A تشکیل شده است.



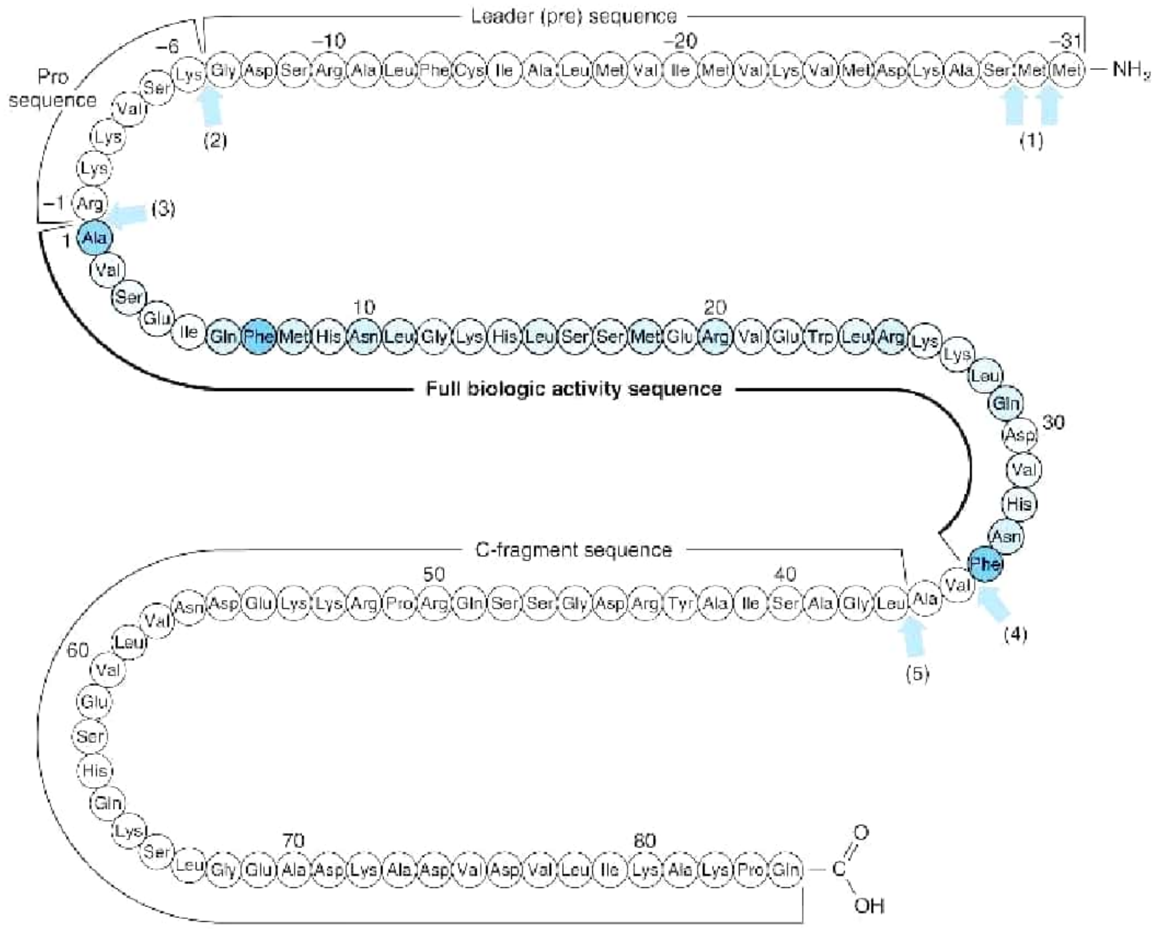
شکل ۹– ۱۱. ساختمان پروانسولین انسانی. انسولین و C- پپتید به‌وسیله پیوندهای دی‌پپتید در مکان به هم وصل شده‌اند. کلیواژ اولیه به‌وسیله آنزیم شبیه تریپسین (پیکان‌های توخالی) و به دنبال آن چندین کلیواژ به‌وسیله آنزیم شبیه کربوکسی پپتیداز (پیکان‌های توپر) به تولید مولکول انسولین هترودیمریک (AB) (آبی روشن) و C ـ پپتید منجر می‌شود.

هورمون پاراتیروئید (PTH)

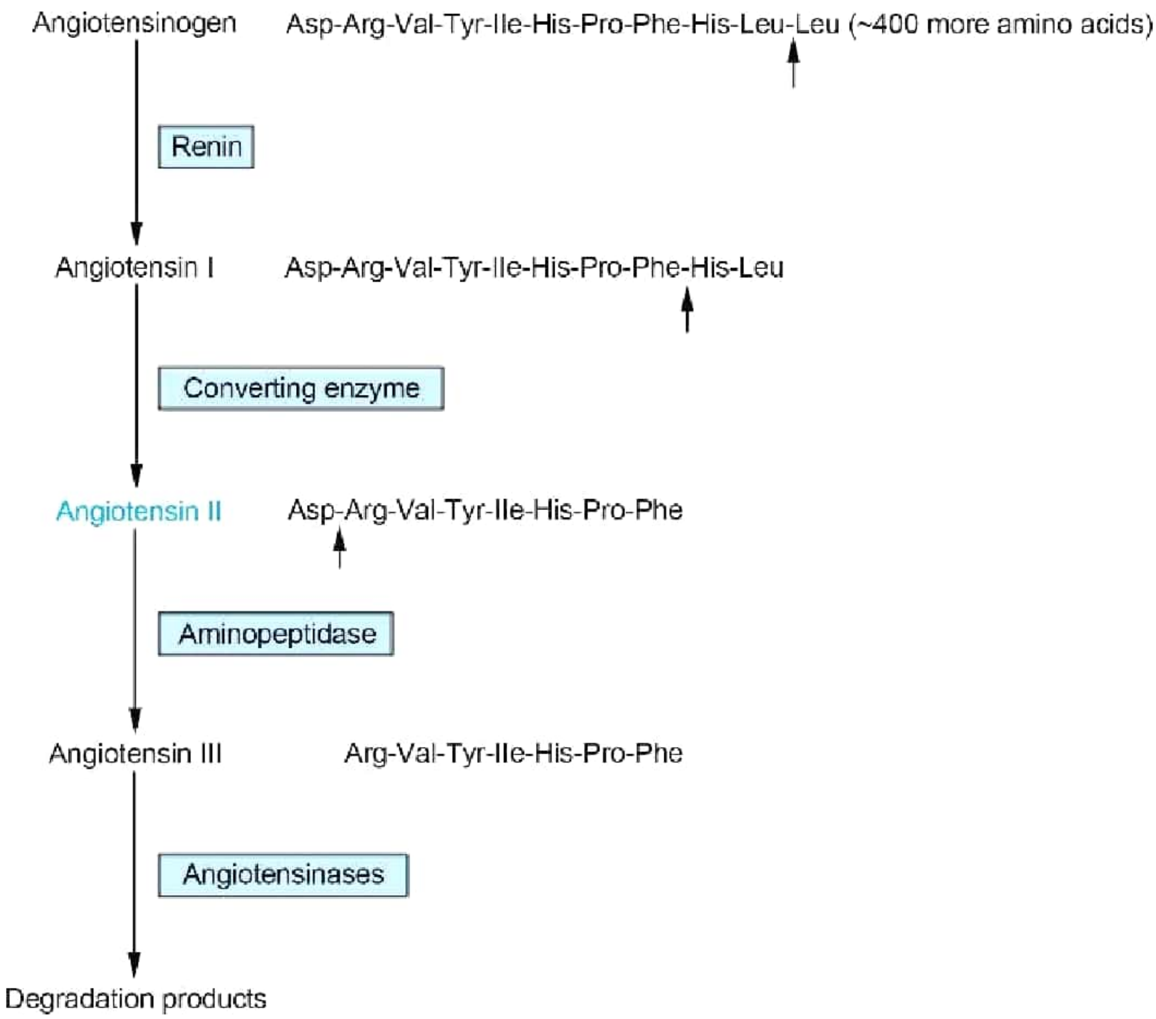
به صورت یک پپتید ۸۴ اسید آمینه‌ای ترشح می‌شود پـره‌پـرو PTH یک مولکول ۱۱۵ اسید آمینه‌ای است. کاتاپسین B، PTH را به دو بخش تجـزیه می‌کند: PTH۱_۳۶ و PTH۳۷_۸۴. PTH۳۷_۸۴ بیشتر از این تجزیه نمی‌شود؛ به هـرحال PTH ۱_۳۶ به سرعت و با شدت به دی و تری پپتید شکسته می‌شود. بیشتر پروتئولیز PTH در داخل بافت پاراتیروئید اتفاق می‌افتد.

آنژیوتانسین II

یک اُکتاپپتید ساخته شده از آنژیوتانسینوژن است. این هورمون با ایجاد انقباض آرتریول‌ها فشار خون را افزایش داده و یک ماده وازواکتیو بسیار قوی است. عمل آنژیوتانسین II تحریک تبدیل کلسترول به پرگننولون و کورتیکواسترون به ۱۸ـ هیدورکسی کورتیکواسترون و آلدسترون است.



شکل ۱۰-۱۰-۱۱. ساختمان پره‌پروپاراتیروئید گاوی. فلش‌ها مکان‌های شکسته شدن به‌وسیله آنزیم‌های واکنشی در غده پاراتیروئید و کبد بعد از ترشح هورمون را نشان می‌دهد.



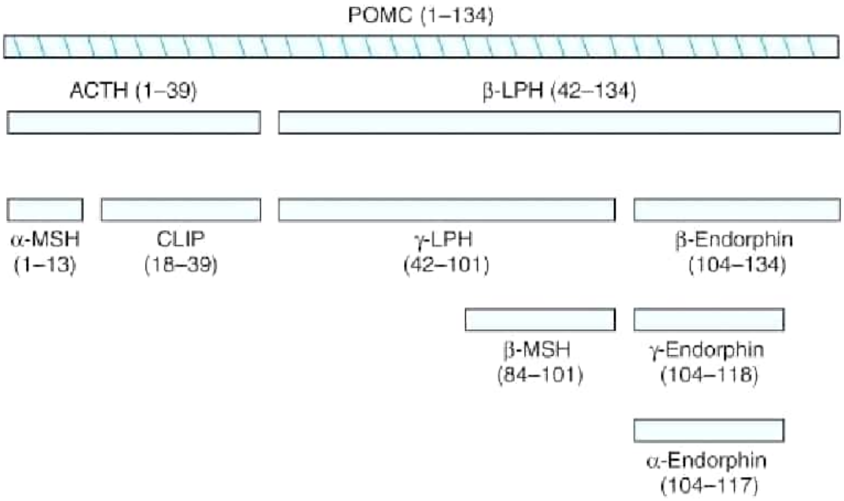
شکل ۱۱–۱۱. ساخت و متابولیسم آنژیوتانسین‌ها. فلش‌های کوچک مکان‌های کلیواژ را نشان می‌دهند.

POMC (پروپیوملانوکوتین)

از پپتیدهایی تشکیل شده که بـه عنوان هورمون فعالیت می‌کنند(ACTH,LPH,MSH) و یا به عنوان نورترانسمیتر یا نـورومدولاتور انجـام وظیفه می‌کنـد (اندورفین). ژن POMC در لوب قدامی و میانی هیپوفیز تظاهر می‌یابد. سه گروه پایهٔ پپتیدی وجود دارند: (۱) ACTH که می‌تواند α–MSH و پپتید شبیه کـورتیکوتروپین لـوب بینابینی (CLIP) را بدهد (۲) بتالیپوتروپین (β–LPH) که می‌تواند γ–LPH و β–MSH و بتاآندورفین (و بنابراین آلفا و گاما – اندورفین) را بدهد (۳) یک پپتید آمین انتهایی بزرگ که γ–MSH تولید می‌کند. جهش‌های گیرنده α–MSH به یک نوع از چاقی شایع که شروعش در سنین پایین است ارتباط داده می‌شوند.

CLIP: پپتید شبیه کورتیکوتروپین لوب بینابینی

LPH: لیپوپروتئین



شکل ۱۲-۱۱. محصولات کلیواژ پروا پیوملانوکورتین (POMC)

(MSH, melanocyte stimulating hormone; lipotropin)
(CLIP coticotropin-like intermediate lobe peptide)

میزان ذخیره برخی از هورمون‌ها به صورت جدول زیر است:

جدول ۳-۱۱. تنوع در ذخیره‌سازی هورمون‌ها

ذخیره در سلول	هورمون
هیچ	استروئید و D_3 – $25(OH)_2$ و ۱
ساعت‌ها	کاتکول‌آمین‌ها و PTH
روزانه	انسولین
هفته‌ها	T4 و T3

هورمون‌های تیروئیدی به وسیله گلوبولین اتصال یابنده تیروکسین (TBG) منتقل می‌شوند. TBG به T4 نسبت به T3 گرایش بیشتری دارد. نیمه عمر پلاسمایی T4 حدود ۵ـ۴ برابر T3 است. T3 ذاتاً فعال‌تر است و بیشتر فعالیت بیولوژیک مربوط به T3 است. TBG به هیچ هورمون دیگری متصل نمی‌شود. بخشی از هورمون‌های تیروئیدی نیز به صورت ترکیب با Thyroxin Binding PreAlbumin (TBPA) در خون جابجا می‌شود.

- گلوکورتیکوئیدها به وسیله گلوبولین اتصال یابنده به کورتیکواستروئیدها (CBG) منتقل می‌شود، CBG همانند TBG در کبد تولید می‌شود و تولید آن همانند TBG به‌وسیله استروژن افزایش می‌یابد کورتیزول به محکمی به CBG متصل شده و نیمه عمر ۲ـ۱/۵ ساعت دارد در حالی که کوتیکواسترون که ضعیف‌تر متصل می‌شود نیمه عمر کمتر از یک ساعت دارد. آلدوسترون قوی‌ترین مینرالوکورتیکوئید طبیعی پروتئین اختصاصی انتقال‌دهنده پلاسمایی ندارد. استروئیدهای جنسی به طور ضعیف به CBG متصل می‌شوند.
- استروئیدهای جنسی به وسیله گلوبولین اتصال یابنده به هورمون جنسی (SHBG) منتقل می‌شود که در کبد تولید می‌شود و تولید آن به وسیله استروژن افزایش می‌یابد و به‌وسیله آندروژن‌ها، سن بالا و هیپوتیروئیدی کاهش می‌یابد.

عملکرد هورمون‌ها

هورمون‌های هیپوفیز و هیپوتالاموس

از هیپوتالاموس ۶ هورمون به نام‌های GHIH,GHRH, GnRH,TRH,CRH,PIH, ترشح می‌شوند و سبب ترشح GH,FSH,LH,TSH,ACTH و پرولاکتین از هیپوفیز قدامی می‌شوند. و همچنین ۲ هورمون اکسی‌توسین و ADH نیز در هیپوتالاموس سنتز می‌شوند که از طریق فیبرهای عصبی به هیپوفیز خلفی منتقل می‌شوند و از آنجا ترشح می‌شوند. نکته قابل توجه در مورد ترشح هورمون‌های هیپوتالاموسی این است که این هورمون‌ها به صورت ضربانی ترشح می‌شوند.

هورمون رشد: GHRH هیپوتالاموسی مهمترین عامل در تنظیم ترشح این هورمون است و اثرات فیزیولوژیک هورمون رشد از طریق IGF–I با سوماتومدین C اعمال می‌شود و این هورمون نیز ترشح pulsatile دارد. کمبود این هورمون در دوران کودکی سبب کوتاه قدی و زیادی آن بیماری ژیگانتیسم در قبل از بلوغ و آکرومگالی پس از بلوغ ایجاد می‌کند. هورمون رشد سبب:

- ۱) افزایش گلوکز خون و کاهش مصرف آن در سلول.
- ۲) افزایش سرعت انتقال اسیدهای آمینه به درون سلول و سنتز پروتئین
- ۳) افزایش اسیدهای چرب پلاسما و افزایش اکسیداسیون آن در کبد می‌شود.

پرولاکتین: این هورمون در شیردهی (شروع و حفظ شیردهی) پس از زایمان نقش دارد.

FSH: سبب تحریک رشد فولیکول‌ها در تخمدان خانم‌ها و همچنین اسپرماتوژنز و رشد بیضه‌ها و لوله‌های سیمنیفر در مردان می‌شود.

LH: نام دیگر این هورمون محرک جسم زرد است سبب ovulation و تولید جسم زرد تحریک جسم زرد برای تولید پروژسترون می‌شود و در مردان با تحریک سلول‌های لایدیگ، تستسترون تولید می‌کند.

هورمون‌های هیپوفیز خلفی

اکسی‌توسین: ترشح آن به وسیله ایمپالس‌های عصبی از نوک پستان انجام می‌شود استروژن تولید اکسی‌توسین را تحریک و پروژسترون تولید آن را مهار می‌سازد.

ADH: محرک ترشح آن افزایش اسمولاریته پلاسما است و سلول‌های هدف این هورمون سلول‌های توبول دیستال و لوله جمع‌کننده در کلیه است.

هورمون‌های تیروئید

این هورمون‌ها سبب افزایش پروتئین‌سازی، رشد بدن و تنظیم رشد و نمو جنین می‌شوند به طوری که کمبود این هورمون‌ها در دوران جنینی سبب ایجاد بیماری کرتینسیم می‌شود.

هورمون پاراتیروئید

این هورمون سبب افزایش جذب کلسیم، دفع بیشتر فسفات در توبول‌های کلیوی افزایش استئولیز به وسیله استئوکلاست‌ها، افزایش کلسیم و فسفات خون با منشأ استخوانی، افزایش تحریک α–۱– هیدروکسیلاسیون ویتامین D در کلیه‌ها و افزایش شکل فعال ویتامین D (کلسی‌تریول) می‌شود.

کلسی‌تونین

افزایش کلسیم پلاسما سبب افزایش ترشح این هورمون از سلول‌های C غده تیروئید می‌شود. (برخلاف PTH).

انسولین

اعمال انسولین در بدن شامل افزایش مصرف گلوکز در بدن از طریق گلیکولیز، ممانعت از رها شدن گلوکز از سلول‌های کبد به وسیله مهار سنتز گلوکز ۶– فسفاتاز، افزایش نفوذپذیری سلول‌های بدن نسبت به گلوکز، افزایش سنتز پروتئین و جلوگیری از پروتئولیز، کاهش گلوکونئوژنز، افزایش سنتز گلیکوژن در کبد، افزایش سنتز چربی، جلوگیری از لیپولیز و افزایش رشد است.

گلوکاگون هورمونی است که اثرات آن در بدن دقیقاً عکس اعمال انسولین است و این دو هورمون در تعامل با یکدیگر قند خون را در یک محدوده معین حفظ می‌کند، و فاقد پروتئین حامل در خون هستند.

مینرالوکورتیکوئیدها

مهم‌ترین هورمون این خانواده آلدوسترون است که سبب احتباس Na^+ در بدن و خارج کردن K^+ از طریق کلیه‌ها می‌شود افزایش میزان K^+ خون و همچنین راه افتادن سیستم رنین ـ آنژیوتانسین مهمترین عوامل در تحریک ترشح آلدسترون است.

گلوکورتیکوئیدها

این هورمون‌ها در بدن گلوکونئوژنز را افزایش می‌دهد و از جذب و مصرف گلوکز به وسیله سلول‌های بدن جلوگیری می‌کند این هورمون یکی از ۴ هورمون افزایش‌دهنده قند خون است باعث افزایش سنتز گلیکوژن و کاهش سطح ایمنی بدن می‌شود. در تمام بافت‌های بدن سبب تجزیه پروتئین‌ها می‌شود به جز کبد که این امر سبب می‌شود در بیماران کوشینگی buffalo hump و moon face ایجاد شود.

> بیشترین اثر ACTH بر روی گلوکوکورتیکوئیدها است و گلوکوکورتیکوئیدها نیز مهم‌ترین عامل feedback منفی روی ACTH است.

کاتکولامین

اعمال این هورمون‌ها شامل افزایش گلوکز خون از طریق بالا بردن میزان گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز، جلوگیری از جذب و مصرف گلوکز به وسیله سلول‌ها، feedback منفی بر روی ترشح انسولین، افزایش میزان لیپولیز، افزایش میزان اسیدهای چرب در خون، افزایش rate، قدرت قلب و تأمین گلوکز مورد نیاز که برای فعالیت مغز ضروری است.

- متابولیسم کاتکولامین‌ها به طور عمده به وسیله دو آنزیم MAO (مونوآمینواکسیداز) و COMT (کاتکول ـO ـ متیل ترانسفراز) انجام می‌شود MAO، منوآمین‌ها را دِآمینه می‌کند و COMT یک گروه متیل به جایگاه ۳ حلقه متیل اضافه می‌نماید. در نتیجه متابولیزه شدن دوپامین به وسیله این دو آنزیم هموانیلیک اسید به‌دست می‌آید و از متابولیزه‌شدن اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین، ۳ـ متوکسی ـ ۴ ـ هیدروکسی مندلیک اسید به دست می‌آید.

سؤالات فصل یازدهم

۱. در کم‌کاری تیروئید در نوزادان، اندازه‌گیری کدام‌یک ارزشمندتر است؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) T3
ب) T4
ج) TRH
د) TSH

۲. در حاملگی مقدار تام و آزاد تیروکسین در خون چه تغییری می‌کند؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) افزایش – افزایش
ب) افزایش – بدون تغییر
ج) کاهش – بدون تغییر
د) کاهش – کاهش

۳. کدام‌یک نقش تنظیمی و محدودکننده در سنتز اپی‌نفرین دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) دوپا دکربوکسیلاز
ب) تیروزین هیدروکسیلاز
ج) دوپامین هیدروکسیلاز
د) N – متیل ترانسفراز

۴. آندروژن اصلی قشر فوق‌کلیه کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) آندروستن دیون
ب) دهیدروکسی اپی‌آندروسترون
ج) تستوسترون
د) دهیدروتستوسترون

۵. یون تیوسیانات (SCN) در مهار سنتز کدام‌یک نقش دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) انسولین
ب) ملاتونین
ج) اپی‌نفرین
د) تیروکسین

۶. گیرنده کدام‌یک خاصیت تیروزین کینازی دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) کورتیزول ب) انسولین
ج) گلوکاگون د) آدرنالین

۷. همه هورمون‌های زیر باعث افزایش اجسام کتونی می‌شوند به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) انسولین
ب) کورتیزول
ج) هورمون رشد
د) گلوکاگون

۸. تستوسترون به‌وسیله آروماتاز به چه ترکیبی تبدیل می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) پرگننولون ب) استروژن
ج) آندروستن دیون د) استرادیول

۹. فعالیت لیپاز حساس به هورمون، در اثر کدام‌یک کاهش می‌یابد؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) گلوکاگون ب) انسولین
ج) کورتیزول د) آدرنالین

۱۰. در رابطه با پاراتیروئید کدام گزینه درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) کلسیم آزاد خون را کاهش می‌دهد.
ب) بازجذب کلسیم از کلیه را کاهش می‌دهد.
ج) بازجذب فسفر از کلیه را افزایش می‌دهد.
د) فعالیت آلفا ۱- هیدروکسیلازی کلیه را افزایش می‌دهد.

۱۱. اندازه‌گیری ۱۷- کتواستروئیدهای ادراری برای ارزیابی کدام هورمون‌ها صورت می‌گیرد؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) آندروژن‌ها ب) گلوکوکورتیکوئیدها
ج) مینرالوکورتیکوئیدها د) استران‌ها

۱۲. کدام‌یک پیش‌ساز کورتیزول است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) آلدوسترون ب) پروژسترن
ج) تستوسترون د) کورتیکو سترون

۱۳. در فرد ی که تحت درمان با تیو اوره است. کدام فرایند کاهش می‌یابد؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) تغلیظ ید در سلول‌های فولیکولی
ب) جفت‌شدن MIT و DIT
ج) جداشدن ید از تیروکسین به‌وسیله یدیناز
د) میل ترکیبی هورمون‌های تیروئیدی به گیرنده

۱۴. کدام‌یک از مولکول‌های پیام‌رسان هورمونی زیر هر دو اثر متابولیکی و بیان ژن را دارند؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) IP3
ب) c GMP
ج) c AMP
د) یون کلسیم

۱۵. کدام‌یک از طریق گیرنده **G-Protein** عمل می‌کند؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) کورتیزول ب) انسولین
ج) اپی‌نفرین د) تیروکسین

۱۶. کدام هورمون زیر از تیروزین ساخته می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) استرادیول ب) هورمون رشد
ج) اپی‌نفرین د) اکسی‌توسین

پاسخ‌نامه فصل یازدهم

شماره	پاسخ
۱	د
۲	ب
۳	ب
۴	ب
۵	د
۶	ب
۷	الف
۸	د
۹	ب
۱۰	د
۱۱	ب
۱۲	ب
۱۳	ب
۱۴	
۱۵	ج
۱۶	ج

فصل ۱۲

آنزیم‌ها

آنزیم‌ها کاتالیزوهایی کارا و بسیار اختصاصی هستند و بر اساس نوع و مکانیسم واکنش طبقه‌بندی می‌شوند.

براساس طبقه‌بندی TUB، ۶ دسته از آنزیم‌ها به صورت زیر است:

۱ـ اکسیدوردوکتازها: اکسیداسیون و احیاء را کاتالیز می‌کنند.

۲ـ ترانسفرازها: انتقال گروه‌هایی مثل متیل یا گلیکوزیل را از یک دهنده مولکول به یک گیرنده مولکول کاتالیز می‌کنند.

۳- هیدرولازها: شکستن هیدرولیتیک پیوندهای شیمیایی را کاتالیز می‌کنند. مثل فسفاتازها، پپتیدازها و ...

۴ـ لیازها: شکستن هیدرولیتیک C–O, C–N, C–S, C–C را در ضمن باقی گذاشتن پیوندهای دوگانه کاتالیز می‌کنند.

۵ ـ ایزومرازها: تغییرات هندسی یا ساختمانی درون یک مولکول منفرد را کاتالیز می‌کنند.

۶ـ لیگازها: اتصال دو مولکول را بـه یکدیگر همراه بـا هیدرولیز یک گـروه پیروفسفریل در ATP یـا یک تری‌فسفات نوکلئوزید مشابه را کاتالیز می‌کند.

گروه‌های پروستتیک: کوفاکتورها و آنزیم‌ها

بسیاری از آنزیم‌ها حـاوی مولکول‌های غیر پـروتئینی کوچک و یون‌های فلزی هستند که مستقیماً در اتصال سوبسترا یا کاتالیز شرکت می‌کنند. گروه‌های پروستتیک، کوفاکتورها و کوآنزیم‌ها گنجینهٔ قابلیت‌های کاتالیتیک را به ورای آنچه که از عهده تعداد محدود گروه‌های عملکردی حاضر روی زنجیره‌های جانبی آمینوآسیلی پپتیدها برمی‌آید، افزایش می‌دهند.

گروه‌های پروستتیک به شدت در ساختمان یک آنزیم ادغام می‌شوند.

گروه‌های پروستتیک به‌وسیله الحاق پایدار و محکم‌شان به ساختمان یک پروتئین به‌وسیله نیروهای کووالانسی یا غیرکـووالانسی مشخص می‌شوند. مثـال‌هـا شامل پیریدوکسال فسفات، فلاوین مونو نوکلئوتید (FMN)، فلاوین دی‌نوکلئوتید (FAD)، تیامین پیروفسفات، بیوتین و یون‌های فلزی Co، Cu، Mg، Mn، Se و Zn هستند. فلزات شایع‌ترین گروه‌های پروستتیک هستند.

کوفاکتورها به صورت برگشت‌پذیر با آنـزیم‌ها یا سوبستراها همکاری می‌کنند.

کوفاکتورها از نظر عملکرد شبیه گروه‌های پروستتیک هستند، ولی به نحو گذرا و قابل تفکیک، به آنزیم یا یک سوبسترا مثل ATP، متصل می‌شوند. بنابراین کوفاکتورها، برخلاف گروه‌های پروستتیک که اتصال پایدار برقرار می‌کنند، باید در محیط اطراف آنزیم برای رخ دادن کاتالیز حاضر باشند. شایع‌ترین کوفاکتورها هم یون‌های فلزی هستند. آنزیم‌هایی که به یک کوفاکتور یون فلزی نیاز دارند، آنزیم‌های فعال شده با فلز نامیده می‌شوند تا از متالو آنزیم‌ها که در آن یون‌های فلزی به صورت گروه‌های پروستتیک عمل می‌کنند، متمایز شوند.

بسیاری از کـوآنزیم‌ها، کـوفاکتورها و گـروه‌های پروستتیک مشتقات ویتامین B هستند.

ویتامین‌هـای B که محلول در آب هستند، اجـزاء مهم کوآنزیم‌های متعددی را تأمین می‌کنند. بسیاری از کوآنزیم‌ها همچنین حاوی اجـزاء آدنین، ریبوز و فسفوریل مربوط به AMP یا ADP هستند. نیکوتین آمید و ریبوفلاوین، به ترتیب اجـزاء سازنده کـوآنزیم‌های ردوکس NAD و

NADP، FMN و FAD هستند اسیدپانتوتنیک یک جزء سازنده کوآنزیم A، که یک حمل کننده گروه آسیل است، است. تیامین مشابه پیروفسفات آن، در کربوکسیلاسیون α- کتواسیدها شرکت می‌کند.

آنزیم‌ها مکانیسم‌های متعددی برای تسهیل کاتالیز به کار می‌برند، ۴ مکانیسم کلی باعث می‌شود که آنزیم‌ها توانایی افزایش سرعت کاتالیتیک واکنش‌های شیمیایی را کسب کنند:

- کاتالیز در اثر مجاورت
- کاتالیز اسیدی ـ بازی
- کاتالیز تحت کشش
- کاتالیز کووالانسی

کاتالیز در اثر مجاورت

برای اینکه مولکول‌ها با هم وارد واکنش شوند، باید در فاصله‌ای از هم که برای تشکیل پیوند مناسب است، قرار گیرند. هرچه غلظت آنها بیشتر باشد، تعداد برخوردهای آنها با یکدیگر و سرعت واکنش آنها بیشتر خواهد بود. وقتی یک آنزیم در جایگاه فعال خود به مولکول‌های سوبسترا متصل می‌شود، غلظت موضعی بالایی از سوبسترا ایجاد می‌کند. این محیط همچنین مولکول‌های سوبسترا را از نظر فضایی در موقعیتی که برای واکنش ایده‌آل است قرار می‌دهد و در نتیجه باعث افزایش سرعت به میزان حداقل هزار برابر می‌شود.

کاتالیز اسیدی - بازی

گروه‌های عملکردی قابل یونیزه شدن مربوط به زنجیره‌های جانبی آمینواسیدی و (در صورت وجود) گروه‌های پروستتیک با عمل‌کردن به عنوان اسید یا باز در کاتالیز مشارکت می‌کنند. کاتالیز اسیدی – بازی می‌تواند اختصاصی یا عمومی باشد. منظور ما از «اختصاصی»، تنها پروتون‌ها (H_3O^+) یا یون‌های OH^- هستند. در کاتالیز اسیدی اختصاصی یا بازی اختصاصی، سرعت واکنش به تغییرات و غلظت پروتون‌ها حساس است ولی به غلظت سایر اسیدها (دهندهٔ پروتون) یا بازها (گیرنده‌های پروتون) موجود در محلول با جایگاه فعال بستگی ندارد. به واکنش‌هایی که سرعتشان به تمام اسیدها یا بازهای حاضر حساس است، می‌گوییم تحت کاتالیز اسیدی یا کاتالیز بازی عمومی قرار دارند.

کاتالیز تحت کشش

آنزیم‌های کاتالیزکنندهٔ واکنش‌های لیتیک که مستلزم شکستن یک پیوند کووالانسی هستند، معمولاً با یک آرایش فضایی نامطلوب برای پیوندی که قرار است شکسته شود به سوبستراهای خود متصل می‌شوند. این ساختار یعنی «واسطه حالت انتقال»، یک نوع وضعیت گذرا یا نیمه راه در مسیر تغییر سوبسترا به محصول واکنش را تقلید می‌کنند. کشش حاصل پیوند هدف را تخریب می‌کند طوری که ضعیف شده و مستعد از هم‌پاشی می‌شود.

کاتالیزور کووالانسی

فرآیند کاتالیز کووالانسی مستلزم تشکیل یک پیوند کووالانسی بین آنزیم و یک یا چند سوبستراست. بنابراین آنزیم تغییر یافته تبدیل به یک واکنش‌گر می‌شود. با خاتمه واکنش، آنزیم به حالت تغییر نیافته اصلی خود برمی‌گردد، بنابراین نقش کاتالیتیک خود را حفظ می‌کند. کاتالیز کووالانسی، به‌ویژه در میان آنزیم‌های کاتالیز کننده واکنش‌های انتقال گروه شایع است. رزیدوهای موجود بر آنزیم شرکت‌کننده در کاتالیز کووالانسی معمولاً سیستئین یا سرین و گاهی هیستیدین هستند. کاتالیز کووالانسی معمولاً از مکانیسم «پینگ پونگی» تبعیت می‌کند.

ایزوزیم: اشکال متمایز آنزیمی هستند که یک واکنش یکسان را کاتالیز می‌کنند.

آنزیم‌های غیرعملکردی پلاسما، به تشخیص و پیش‌آگهی کمک می‌کنند. پلاسما حاوی تعدادی آنزیم‌های غیر عملکردی هم هست که نقش فیزیولوژیک شناخته شده‌ای در خون ندارند. این آنزیم‌ها در تشخیص بیماری‌ها بسیار کمک‌کننده هستند.

آنزیم‌های اصلی سرم که برای تشخیص بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. بسیاری از این آنزیم‌ها، برای بیماری ذکرشده اختصاصی نیستند.

جدول ۱-۱۲. کاربرد بالینی آنزیم‌ها

آنزیم سرمی	کاربرد تشخیص اصلی
آمینوترانسفرازها آسپارتات آمینوترانسفراز (AST یا SGOT) آلانین آمینوترانسفراز (ALT یا SGPT)	انفارکتوس میوکارد هپاتیت ویروسی
آمیلاز	پانکراتیت حاد
سرولوپلاسمین	دژنراسیون هپاتولنتیکولار (بیماری ویلسون)
۵-گلوتامیل ترانس پپتیداز	اختلالات عضلانی و انفارکتوس میوکارد
لاکتات دهیدروژناز (ایزوزیم‌ها)	بیماری‌های مختلف کبدی
لیپاز	پانکراتیت حاد
اسید فسفاتاز	کارسینوم متاستاتیک پروستات
آلکالن‌فسفاتاز (ایزوزیم‌ها)	اختلالات مختلف استخوانی و بیماری‌های انسدادی کبدی

ایزوآنزیم‌های لاکتات دهیدروژناز برای تشخیص انفارکتوس میوکارد به کار می‌روند. LDH یک آنزیم تترامریک است که ۴ زیرواحد آن دارای ۲ فرم به نام‌های H (برای قلب) و M (برای عضله) هستند.

جدول ۲-۱۲. ایزوزیم‌های لاکتات دهیدروژناز

زیر واحدها	ایزوزیم‌های لاکتات دهیدروژناز
HHHH	I1
HHHM	I2
HHMM	I3
HMMM	I4
MMMM	I5

از آنجا که قلب تقریباً فقط زیرواحد H را ارائه می‌کند، ایزویم I1 در آن برتری دارد و برعکس ایزویم و I5 در عضله برتری دارد.

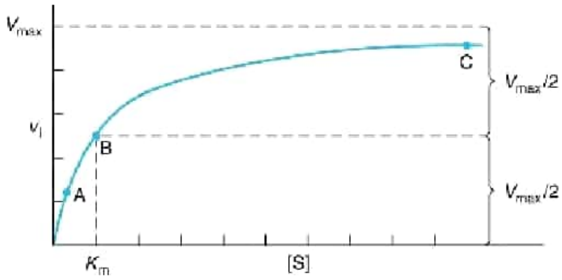
CK ۳ایزوزیم دارد. CK-MM (ماهیچه اسکلتی)، CKBB (مغز) و CK(MB) (قلب اسکلتی).

کینتیک آنزیم‌ها

شامل اندازه‌گیری کمّی سرعت واکنش‌های کاتالیز شده با آنزیم و مطالعه سیستماتیک عوامل مؤثر بر این سرعت است. تئوری کینتیک بیان می‌کند که برای انجام واکنش، دو مولکول: ۱) در محدوده تشکیل پیوند یا برخورد با یکدیگر قرار بگیرند؛ ۲) باید واجد انرژی لازم برای غلبه بر موانع انرژی به منظور رسیدن به حالت انتقالی باشند.

بنابراین هر چیزی که تواتر انرژی برخورد بین سوبستراها را افـزایش دهـد، سرعت واکنشی را کـه در آن شرکت می‌کنند، افزایش خواهد داد مثلاً افزایش دما انرژی کینتیک مولکول‌ها را افزایش می‌دهد و یا افزایش غلظت واکنش‌گر نیز با سرعت واکنش رابطه مستقیم دارد.

- سرعت تقریباً تمامی واکنش‌های کاتالیز شده با آنزیم به طور قابل ملاحظه‌ای به غلظت یون هیدروژن وابسته است ـ بیشتر آنزیم‌های داخل سلولی در مقادیر PH بین ۹ـ۵ فعالیت مطلوب خود را عرضه می‌کنند.
- برای یک آنزیم تیپیک، با افزایش غلظت سوبسترا، Vi (سرعت آغازین) افزایش می‌یابد تا به حداکثر مقدار Vmax برسد. وقتی افزایش بیشتر در غلظت سوبسترا باعث افزایش بیشتر Vi نمی‌شود، می‌گوییم آنزیم با سوبسترا اشباع شده است. شکل منحنی که نشان دهنده رابطه فعالیت با غلظت است، هذلولی است.



شکل ۱-۱۲. تـأثیر غلظت سوبسترا روی سرعت آغازین یک واکنش کاتالیز شده با آنزیم.

معادله میکائیلیس ـ منتن وهیل

این معادله، رابطه بین سرعت آغازین (Vi) و غلظت سوبسترا است که در بالا توضیح داده شد به زبان ریاضی بیان می‌کند.

$$Vi = \frac{vm.S}{km+S}$$

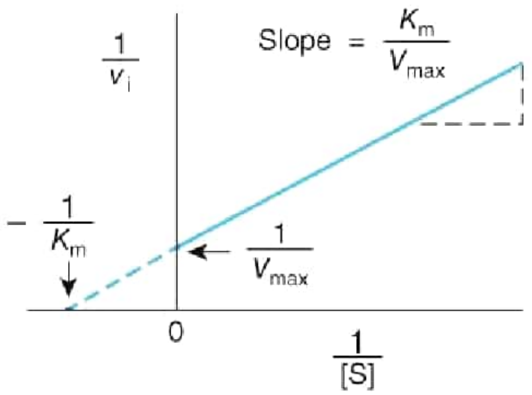
ثابت میکائیلیس (km) غلظتی از سوبسترا است که در آن vi برابر با نصف حداکثر سرعت (Vmax/۲) قابل دستیابی در غلظت خاصی از آنزیم است. بنابراین واحد km همان واحد غلظت سوبسترا است.

تبدیل معادله میکائیلیس منتن به معادله خط:

$$\frac{1}{vi} = \frac{km+[s]}{vm\times[s]} \Rightarrow \frac{1}{vi} = \frac{km}{vm\times[s]} + \frac{1}{vm}$$

$$\Rightarrow \frac{1}{vi} = (\frac{km}{vmax})\frac{1}{[s]} + \frac{1}{vmax}$$

که معادله آخری معادله خط راست (y = ax + b) است که در آن $X = \frac{1}{[s]}$ ، $Y = \frac{1}{vi}$ و شیب آن $\frac{km}{v\,max}$ است چنین نموداری نمودار لینویور ـ برک نامیده می‌شود.



شکل ۲-۱۲. نمودار معکوس دوگانه یا Lineweaver-Burk نشان‌دهنده ۱/Vi در برابر ۱/[S] که بـرای تخمین Km و Vmax به‌کار می‌رود.

معادله هیل

برخی آنزیم‌ها به صورت همکارانه به سوبسترایشان وصل می‌شوند، مانند آنچه که در اتصال اکسیژن با میوگلوبین رخ می‌دهد. در مورد آنزیم‌هایی که هنگام اتصال سوبسترا همکاری مثبت از خود نشان می‌دهند، شکل منحنی ارتباط تغییرات vi نسبت به [s]، سیگموئیدی است.

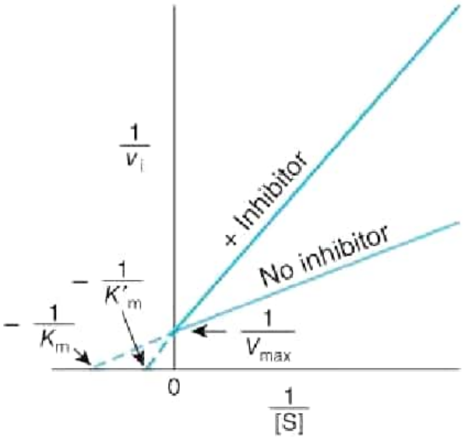
مهارکننده‌ها

از نظر کینتیکی، دو گروه از مهارکننده‌ها قابل تشخیص هستند: ۱) گروهی که افزایش غلظت سوبسترا باعث غلبه بر مهار می‌شود. ۲) افزایش غلظت سوبسترا به مهار غلبه نمی‌کند.

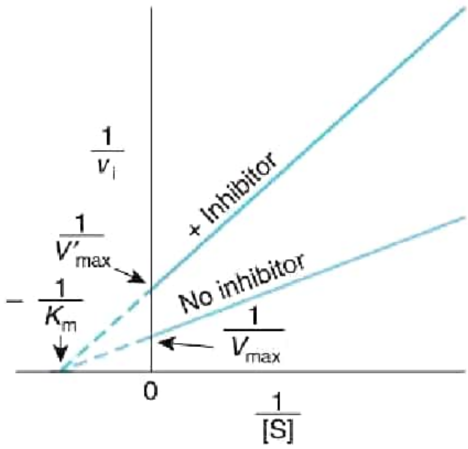
با افزایش غلظت سوبسترا می‌توان بر اثرات مهارکننده‌های رقابتی غلبه کرد، در مهارکننده‌های رقابتی، مهارکننده (I) به همان قسمت از آنزیم متصل می‌شود که سوبسترا متصل می‌شود. یعنی مهار کننده و سوبسترا بر سر اشغال جایگاه فعال آنزیم با هم رقابت می‌کنند بنابراین ساختار اکثر مهارکننده‌های رقابتی کلاسیک، شبیه به ساختار سوبسترا است و آنالوگ‌های سوبسترا نام دارند. مثل مهار SDH به وسیله مالونات.

- یک مهارکننده رقابتی تأثیری روی vmax ندارد ولی Km سوبسترا را افزایش می‌دهد. در مهار غیررقابتی Km ثابت است و Vmax کاهش می‌یابد و در مهار نارقابتی km و Vmax هر دو کاهش می‌یابند اما شیب ثابت است.
- در مهارکننده غیر رقابتی، اتصال مهارکننده تأثیری بر اتصال سوبسترا ندارد بنابراین تشکیل EIS و EI امکان‌پذیر است، یعنی مهارکننده‌های غیر رقابتی در نواحی متفاوت از نواحی اتصال سوبسترا به آنزیم متصل می‌شود و معمولاً شباهت ساختمانی به سوبسترا کم است و یا اصلاً شبیه نیست.
- مهارکننده‌های برگشت‌ناپذیر آنزیم را مسموم می‌کنند و به طور برگشت‌ناپذیر با ایجاد تغییر شیمیایی در آنزیم عمل می‌کنند ولی مهارکننده‌های برگشت‌پذیر یک ترکیب تفکیک شدنی و پویا با آنزیم تشکیل می‌دهند و به سادگی یا جداکردن مهارکننده‌ها از محیط اطراف می‌توان به آنزیم کاملاً فعال دست یافت.
- فلوئور به طور غیر رقابتی انولاز را در مسیر گلیکولیز مهار می‌کند.

آرسنیک و گازهای جنگی می‌توانند به طور برگشت‌ناپذیر آنزیم‌ها را مهار کنند.



شکل ۱۲-۳. نمودار لینویور ـ برک مهار رقابتی. به رهایی کامل از مهار در مقادیر بالای [S] توجه کنید (یعنی، ۱/[S] کم)



شکل ۱۲-۴. نمودار لینویورک ـ برک برای مهار غیررقابتی ساده.

تنظیم فعالیت آنزیم‌ها

- جریان متابولیتی تمایل یک طرفه بودن دارد، در سلول‌های زنده محصول واکنش به عنوان سوبسترا برای سایر واکنش‌های کاتالیز شده با آنزیم عمل می‌کنند یا به وسیله آنها برداشت می‌شوند. بنابراین بسیاری از واکنش‌های به ظاهر برگشت‌پذیر، یک طرفه صورت می‌گیرد.

◂ عملکردهای آلوستریک آنزیم‌های معینی را تنظیم می‌کنند. مهار پس نورد به مهار یک آنزیم در یک مسیر بیوسنتتیک به وسیله محصول نهایی مسیر اطلاق می‌شود. این مهار نتیجه عقب گرد واسطه‌ها نیست بلکه حاصل توانایی اتصال محصول به آنزیم و مهار آنزیم است. این ناحیه آلوستریک که محصول به آن متصل می‌شود از ناحیه کاتالیتیک آنزیم مجزا است. در موارد بالا محصول به عنوان یک عمل گر آلوستریک منفی برای آنزیم عمل می‌کند. مهارکننده‌های پس نورد معمولاً اولین مرحله متصدی در یک توالی بیوسنتیک را مهار می‌کند. همچنین تأثیر آلوستریک ممکن است بر km یا vmax اعمال شوند با بررسی کینتیک مهار آلوستریک می‌توان مهارکننده آلوستریک را به انواع رقابتی و غیررقابتی تقسیم‌بندی کرد.

◂ در پستانداران فعالیت آنزیم‌های کلیدی از طریق تغییرات کووالانسی برگشت‌پذیر تنظیم می‌شود چند نمونه از تغییرات کووالانسی که موجب تنظیم عملکرد پروتئین‌ها می‌شوند، عبارتند از: متیلاسیون، آدنیلاسیون و فسفریلاسیون ـ دفسفریلاسیون که مورد آخر از همه بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. آنزیم‌هایی به نام پروتئین کیناز، کاتالیزور فسفریلاسیون پروتئین‌ها هستند که اینها گروه فسفریل گامای ATP را به هیدروکسل زنجیره جانبی واحدهای سریل، ترئونیل یا تیرزویل منتقل می‌کنند. آنزیم‌هایی به نام پروتئین فسفاتازها، آنزیم را دفسفریله می‌کنند. نمونه‌هایی از آنزیم‌هایی که به این ترتیب فعالیت کاتالیتیک آن‌ها تغییر می‌کند در جدول زیر آمده است.

مثال‌هایی از آنزیم‌های پستانداران که فعالیت کاتالیتیک آنها به‌وسیله فسفریلاسیون ـ دفسفریلاسیون کووالانسی تغییر می‌یابد:

جدول ۳-۱۲. مثال‌هایی از آنزیم‌های پستانداران که فعالیت کاتالیتیک آنها به وسیله فسفریلاسیون – دفسفریلاسیون کووالانسی تغییر می‌یابد.

	Activity State	
Enzyme	**Low**	**High**
Acetyl-CoA carboxylase	EP	E
Glycogen synthase	EP	E
Pyruvate dehydrogenase	EP	E
HMG-CoA reductase	EP	E
Glycogen phosphorylase	E	EP
Citrate lyase	E	EP
Phosphorylase b kinase	E	EP
HMG-CoA reductase kinase	E	EP

Abbreviations: E, dephosphoenzyme; EP, phosphoenzyme.

همانطور که در جدول می‌بینید فسفریلاسیون ممکن است موجب افزایش کارایی کاتالیتیک برخی از آنـزیم‌ها شود و آنها را به شکل فعال و یا غیرفعالشان تبدیل کند.

سؤالات فصل دوازدهم

۱. آلکالین فسفاتازها، جزء کدام طبقه از آنزیم‌هاست؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) اکسیدو ردوکتازها
ب) هیدرولازها
ج) ترانسفرازها
د) لیازها

۲. درصورتی‌که غلظت سوبستـرا ۵ میلی‌مولار، سرعت حداکثر ۲۵ و سرعت لحظه‌ای ۵ واحد بین‌المللی باشد، **Km** این آنزیم چند میلی‌مول بر لیتر است؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) ۵ ب) ۱۰
ج) ۱۵ د) ۲۰

۳. موتازها جزء کدام طبقه از آنزیم‌هاست؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) ایزومرازها ب) لیگازها
ج) ترانسفرازها د) لیازها

۴. اگر در یک واکنش آنزیمی غلظت سوبسترا یک‌چهارم **Km** باشد. سرعت، چند درصد سرعت ماکزیمم است؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) ۲۰ ب) ۴۰
ج) ۶۰ د) ۸۰

۵. بیماری دچار انفارکتوس میوکارد شده است. ۵ روز بعد، حمله احتمال بالا بودن کدام آنزیم در خون او بیشتر می‌باشد؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) CK ب) ALT
ج) AST د) LDH

۶. کدام‌یک در انتقال ترکیبات یک‌کربنی نقش دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) پیریدوکسال فسفات
ب) تیامین پیروفسفات
ج) کوبالامین
د) ترا هیدرو فولات

۷. درواکنش‌های آنزیمی درچه شرایط ترمودینامیکی **DG**، واکنش برابر $\dot{DG}$ است؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) آنتروپی بزرگ‌تر از صفر باشد.
ب) واکنش در حال تعادل باشد.
ج) غلظت محصولات برابر واکنش‌دهنده‌ها باشد.
د) ثابت تعادل کوچک‌تر از ۱ باشد.

۸. کدام‌یک در انسداد مسیر صفراوی - کبدی و مصرف الکل ارزش تشخیصی بیشتری دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) گاما گلوتامیل ترانسفراز
ب) لاکتات دهیدروژناز
ج) آلانین آمینو ترانسفراز
د) آلکالین فسفاتاز

۹. **K=Km** و **V´>Vmax**، مشخصه کدام نوع مهارکنندگی است؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) رقابتی ب) غیررقابتی
ج) نارقابتی د) برگشت‌ناپذیر

۱۰. برای تشخیص کارسینومای متاستاتیک پروستات از کدام‌یک استفاده می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) آمیلاز ب) لیپاز
ج) اسید فسفاتاز د) آلکالن فسفاتاز

۱۱. منحنی تغییرات سرعت واکنش آنزیم‌های ناظم در مقابل غلظت‌های مختلف سوبسترا، سیگموئیدی است. ترکیبات مهارکننده باعث کدام تغییر در این منحنی می‌شوند؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) جابجایی به راست ب) جابجایی به چپ
ج) بدون تغییر د) تغییر شکل به سهمی

۱۲. سنجش فعالیت کدام‌یک در تشخیص مسمومیت ناشی از حشره‌کش‌ها کاربرد دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) آلکالن فسفاتاز
ب) لاکتات دهیدروژناز
ج) گاماگلوتامیل ترانسفراز
د) کولین استراز

۱۳. اسید فسفاتاز جزء کدام طبقه از آنزیم‌هاست؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) اکسیدو ردوکتازها ب) ترانسفرازها
ج) لیازها د) هیدرولازها

۱۴. اگر **Km** آنزیمی ۱۰ میلی‌مول در لیتر باشد، چه غلظتی از سوبسترا لازم است تا فعالیت آنزیم معادل ۵۰درصد سرعت ماکزیمم شود؟ (پزشکی شهریور۹۲)

الف) ۱۰ ب) ۲۰
ج) ۴۰ د) ۵۰

۱۵. ترکیبات ارگانوفسفره چه نوع مهارکننده استیل‌کولین استراز هستند؟ (پزشکی شهریور۹۳)

الف) رقابتی
ب) برگشت‌ناپذیر
ج) نارقابتی
د) غیررقابتی

۱۶. همه آنزیم‌های زیر در تشخیص بیماری‌های کبدی مطرح هستند به‌جز؟ (پزشکی شهریور۹۳)

الف) گاما گلوتامیل ترانسفراز
ب) آلکالن فسفاتاز
ج) کراتین کیناز
د) لاکتات دهیدروژناز

۱۷. در نمودار لینو یوربرک، شیب منحنی کدام است؟ (پزشکی اسفند۹۳)

الف) Vmax/Km
ب) ۱/Km
ج) ۱/Vmax
د) Km/Vmx

۱۸. تمام گزینه‌های زیر در مورد اتصال فاکتورهای آلوستریک به آنزیم‌های آلوستریک صحیح است به‌جز؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) به جایگاه اتصال سوبسترا، متصل می‌شوند.
ب) میل ترکیبی آنزیم به سوبسترا را افزایش می‌دهند.
ج) میل ترکیبی آنزیم به سوبسترا را کاهش می‌دهند.
د) باعث تغییر شکل فضایی آنزیم می‌شوند.

۱۹. پس از سکته قلبی، فعالیت کدام‌یک سریع‌تر در خون بالا می‌رود؟ (پزشکی اسفند۹۳)

الف) AST
ب) ALT
ج) LDH
د) CK

۲۰. کدام‌یک در سنتز پروستاگلاندین‌ها دخالت دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) فسفولیپاز A2
ب) فسفولیپاز C
ج) سرامیداز
د) لیپواکسیژناز

۲۱. کدام‌یک در درمان سکته قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرد؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) تریپسین
ب) الاستاز
ج) استرپتوکیناز
د) کلاژناز

۲۲. در بیماری که دچار یرقان شده است به انسداد مجاری صفراوی مشکوک هستیم. بالا بودن کدام‌یک می‌تواند نشانه تشخیص صحیح باشد؟ (پزشکی شهریور۹۴)

الف) ALT
ب) AST
ج) آلکالن فسفاتاز
د) LDH

۲۳. اندازه‌گیری کدام‌یک در تشخیص سرطان پروستات مفید است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) AST
ب) کراتین کیناز
ج) سوکسینات دهیدروژناز
د) اسید فسفاتاز

۲۴. در یک واکنش آنزیمی و در حضور مهارکننده غیررقابتی **Km** و **Vmax**، به‌ترتیب چگونه تغییر می‌کنند؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) بدون تغییر - کاهش
ب) افزایش - بدون تغییر
ج) بدون تغییر - افزایش
د) کاهش - بدون تغییر

۲۵. همه آنزیم‌های زیر در تشخیص بیماری‌های کبدی ارزش تشخیصی دارند به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) کراتین فسفوکیناز
ب) آلکالن فسفاتاز
ج) ALT
د) AST

۲۶. اندازه‌گیری فعالیت کدام‌یک به تشخیص بیماری‌های استخوانی کمک می‌کند؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) گاما گلوتامیل ترانسفراز
ب) کراتین کیناز
ج) آلکالن فسفاتاز
د) لاکتات دهیدروژناز

۲۷. تحت تأثیر یک مهارکننده میل ترکیبی آنزیم به سوبسترا تغییر نکرده، ولی مقدار مصرف سوبسترا در واحد زمان حتی در غلظت بالای سوبسترا کاهش یافته است. مکانیسم عمل این مهارکننده کدام می‌باشد؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) برگشت‌پذیر غیررقابتی
ب) برگشت‌پذیر رقابتی
ج) برگشت‌پذیر نارقابتی
د) برگشت‌ناپذیر

۲۸. کدام نمایانگر میل ترکیبی سوبسترا به آنزیم است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) PH اپتیمم
ب) Km
ج) دمای اپتیمم
د) Vmax

۲۹. اشکال مختلف آنزیمی که واکنش مشابهی را کاتالیز می‌کنند چه نام دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) زیموژن
ب) آنزیم
ج) ایزوآنزیم
د) آپوآنزیم

۳۰. سلنیم به‌عنوان گروه پروستتیک، در کدام آنزیم وجود دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) گلوتاتیون ردوکتاز
ب) گلوتاتیون پراکسیداز
ج) سوپراکسید دیسموتاز
د) کاتالاز

۳۱. با کنترل فعالیت آنزیم کاتالیزکننده کدام واکنش تمام روند متابولیکی تنظیم می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) واکنش محدودکننده سرعت
ب) واکنش تعادلی
ج) واکنش تولید یا مصرف ATP
د) اولین واکنش روند

پاسخ‌نامه فصل دوازدهم

سؤال	الف	ب	ج	د
۱		■		
۲				■
۳	■			
۴	■			
۵				■
۶				■
۷			■	
۸	■			
۹		■		
۱۰			■	
۱۱	■			
۱۲				■
۱۳				■
۱۴	■			
۱۵		■		
۱۶			■	
۱۷				■
۱۸	■			
۱۹				■
۲۰				■
۲۱			■	
۲۲			■	
۲۳				■
۲۴	■			
۲۵	■			
۲۶			■	
۲۷	■			
۲۸		■		
۲۹			■	
۳۰		■		
۳۱	■			

فصل ۱۳

آب و PH

به طور طبیعی بی‌کربنات و سایر بافرها، PH مایع خارج سلولی را بین ۷/۳۵ تا ۷/۴۵ نگه می‌دارند. اختلالات مشکوک در تعادل اسید ـ باز با اندازه‌گیری PH خون شریانی و محتوای CO_2 خون وریدی تأیید می‌شود علل اسیدوز (PH خون < ۷/۳۵) شامل کتوز دیابتی و اسیدوز لاکتیک است. آلکالوز (PH > ۷/۴۵) ممکن است به دنبال استفراغ محتویات اسیدی معده ایجاد شود.

دیابت بی‌مزه نفروژیک که شامل عدم توانایی در تغلیظ ادرار یا عدم توانایی برای تنظیم تغییرات جزیی در اسمولاریته خارج سلولی است، نتیجه عدم پاسخ دهی اسمورسپتورهای توبولی کلیه به ADH است.

آب یک حلال ایده‌آل بیولوژیک است. دو قطبی بودن قوی و عدد ثابت دی الکتریک بالا آب را قادر به حل کردن مقادیر زیادی از ترکیبات دارای بار الکتریکی مثل نمک‌ها می‌سازد. همچنین مولکول‌های آب توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی را نیز دارند که این خاصیت تأثیر زیادی بر خواص فیزیکی آب دارد و مسئول بالا بودن ویسکوزیته و کشش سطحی و نقطه جوش آن است، پیوند هیدروژنی آب را قادر به حل بسیاری از بیومولکول‌های آلی که حاوی گروه‌های عملکردی قادر به شرکت در پیوند هیدروژنی هستند، می‌کند. ترکیبات دارای O، N یا S به عنوان دهنده یا گیرنده‌های پیوند هیدروژنی عمل می‌کنند، علاوه بر این خصوصیات آب یک نوکلئوفیل عالی است.

آب می‌تواند هم به عنوان اسید و هم به عنوان باز عمل کند.

$$H_2O + H_2O \rightleftarrows H_3O^+ + OH^-$$

ثابت تفکیک آب:

$$K = \frac{[OH^-][H^+]}{[H_2O]}$$

$$K[H_2O] = [OH^-][H_3O^+]$$

$$KW = ۱۰^{-۱۴} \Rightarrow [OH^-][H_3O^+] = ۱۰^{-۱۴}$$

PH

منفی لگاریتم غلظت H^+ است. اسیدها دهنده پروتون هستند.

$$PH = -\log^{[H+]}$$

از ثابت تفکیک اسیدها و بازهای ضعیف برای بیان قدرت نسبی آنها استفاده می‌شود از آنجا که مقادیر ka برای اسیدهای ضعیف، اعداد با توان منفی هستند ka را به صورت pka بیان می‌کنیم:

$$Pka = -\log^{ka}$$

بنابراین هر چه اسید قوی‌تر باشد. مقدار pka آن پایین‌تر است.

معادله هندرنس ـ هلباخ

معادله هندرسن ـ هسلباخ رفتار اسیدهای ضعیف و بافرها را توصیف می‌کند. برای مثال هنگامی که یک اسید نیمه خنثی می‌شود PH = pka.

- محلول‌های اسیدی یا بازی ضعیف و کنژوگه‌های آن‌ها خاصیت بافری دارند و تغییرات PH را بافر می‌کنند اینکه

آب و PH

کدام بافر در واکنش‌های بیوشیمیایی انتخاب شود به مقادیر pka بستگی دارد که براساس PH نرمال تعیین می‌شود یک محلول در مقادیر PH نزدیک به pka مقاومت بیشتری در برابر تغییرات PH نشان می‌دهد. یک محلول از یک اسید ضعیف و بازکنژوگه آن در PH محدوده ۱/۰ از pka آن به نحو مؤثری عمل بافری را انجام می‌دهد.

Hgb نیز از جمله پروتئین‌هایی است که خاصیت بافری دارد.

بافرهای فیزیولوژیک شامل بی‌کربنات، فسفات و پروتئین‌ها هستند. بی‌کربنات مهم‌ترین بافر پلاسماست، PK آن ۶/۱ است. PK بافر فسفات ۶/۸ است و در مایعات داخل سلولی و مایع توبولی بافر مهمی محسوب می‌شود.

سؤالات فصل سیزدهم

۱. قدرت بافری کدام‌یک در PH=۷ بیشتر است؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) فسفات
ب) کربنات
ج) سیترات
د) آمونیاک

۲. برای ارزیابی کاهش اسمولالیته و فشار انکوتیک خون، اندازه‌گیری کدام مورد اهمیت دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) پتاسیم – ترانسفرین
ب) سدیم – ترانسفرین
ج) سدیم – آلبومین
د) پتاسیم – آلبومین

۳. غلظت یون هیدروکسید پلاسمای خون فردی $۱۰^{-۷} \times ۴$ M است. این فرد در چه وضعیتی قرار دارد؟ log = ۳/۰۲ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) اسیدوز شدید
ب) اسیدوز خفیف
ج) آلکالوز
د) نرمال

۴. کدام‌یک در کاهش استرس اکسیداتیو کاربرد دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) سلنیوم
ب) آهن
ج) مس
د) کلسیم

۵. کدام فرم کلسیم از نظر بیولوژیکی اهمیت بیشتری دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) متصل به گلبولین پلاسما
ب) یونیزه پلاسما
ج) متصل به سیترات پلاسما
د) متصل به آلبومین

۶. نقص ارثی در کدام‌یک از کانال‌های غشایی باعث فیبروز سیستیک می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) پمپ هیدروژن
ب) کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ
ج) کانال کلر
د) پمپ Na-K ATPase

۷. کدام وضعیت در بیماری ویلسون اتفاق می‌افتد؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) افزایش سرولوپلاسمین خون
ب) کاهش سرولوپلاسمین خون
ج) کاهش دفع ادراری مس
د) افزایش آلفا فیتوپروتئین

۸. نسبت فسفات مونوهیدروژن به فسفات دی‌هیدروژن با $Pk= ۶/۷$ در بافر فسفات با $PH = ۷/۸$ چقدر است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) ۱۰
ب) ۱۰۰
ج) ۱
د) ۱/۱۰

۹. کوفاکتور آنزیم کربنیک انیدراز کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) منیزیم
ب) منگنز
ج) روی
د) مس

پاسخ‌نامه فصل سیزدهم

سؤال	الف	ب	ج	د
۱				■
۲			■	
۳			■	
۴	■			
۵		■		
۶			■	
۷		■		
۸		■		
۹			■	

فصل ۱۴

چربی‌ها

لیپیدها گروهی ناهمگون از ترکیبات شامل چربی‌ها، روغن‌ها، استروئیدها، موم‌ها و غیره هستند که بیشتر از نظر خصوصیات فیزیکی به هم شباهت دارند تا خصوصیات شیمیایی.

لیپیدها نه تنها به خاطر داشتن ارزش بالای انرژی، بلکه به علت وجود ویتامین‌های محلول در چربی و اسیدهای چرب ضروری در چربی غذاهای طبیعی، از اجزای مهم غذایی به شمار می‌آیند.

لیپیدها در دو گروه ساده و پیچیده طبقه‌بندی می‌شوند:

۱) لیپیدهای ساده: استرهای اسیدهای چرب با الکل‌های مختلف.

الف) چربی‌ها: استرهای اسیدهای چرب با گلیسرول. چربی در حالت مایع، روغن نامیده می‌شود.

ب) موم‌ها: استرهای اسیدهای چرب با الکل‌های منوهیدریک با وزن مولکولی بالاتر.

۲) لیپیدهای پیچیده: استرهای اسیدهای چربی که علاوه‌بر یک الکل و یک اسید چرب، گروه‌های دیگری نیز دارند.

الف) فسفولیپیدها: لیپیدهایی که علاوه بر اسید چرب و یک الکل، یک واحد اسید فسفریک نیز دارند. این لیپیدها اغلب دارای بازها و دیگر استخلاف‌های نیتروژن‌دار هستند، به عنوان مثال در گلیسروفسفولیپیدها الکل، گلیسرول است و در اسفنگوفسفولیپیدها الکل، اسفنگوزین است.

ب) گلیکولیپیدها (گلیکواسفنگولیپیدها): لیپیدهای دارای یک اسید چرب، اسفنگوزین و کربوهیدرات.

پ) سایر لیپیدهای پیچیده: لیپیدهایی مانند سولفولیپیدها، آمینولیپیدها و لیپوپروتئین‌ها نیز می‌توانند در این گروه قرار بگیرند.

۳) لیپیدهای پیش‌ساز و مشتق شده: این لیپیدها شامل اسیدهای چرب، گلیسرول، استروئیدها، الکل‌ها، (علاوه‌بر گلیسرول و استرول‌ها) آلدهیدهای چرب اجسام کتونی، هیدروکربن‌ها، ویتامین‌های محلول در چربی و هورمون‌ها هستند.

آسیل گلیسرول‌ها (گلیسریدها)، کلسترول و کلسترول و کلستریل استرها به علت بدون بار بودن، لیپیدهای خنثی نامگذاری شده‌اند.

لیپیدها اصولاً استر یک اسید چرب با الکل هستند که نامحلولی نسبی در آب دارند و در حلال‌های آلی حل می‌شوند.

اسیدهای چرب

اسیدهای چرب عمدتاً به صورت استر در چربی‌ها و روغن‌های طبیعی وجود دارند، ولی به شکل غیراستریفیه به صورت اسید چرب آزاد (شکل انتقالی که در پلاسما وجود دارد) نیز دیده می‌شود.

اسیدهای چربی که در چربی‌های خنثی وجود دارند، معمولاً مشتقاتی با زنجیره مستقیم‌اند که دارای تعدادی زوج از کربن هستند. زنجیره فوق می‌تواند اشباع (فاقد پیوندهای دوگانه) یا غیراشباع (دارای یک یا چند پیوند دوگانه) باشد.

اسیدهای چرب اشباع

ساختمان اسیدهای چرب اشباع را می‌توان با توجه به اسیداستیک (CH_3-COOH) به عنوان اولین عضو گروهی که در آنها $-CH_2-$ به طور مرتب بین گروه‌های $-CH_3$ و $-COOH$ اضافه می‌شود، تعیین کرد.

جدول ۱-۱۴. اسیدهای چرب اشباع

نام رایج	تعداد اتم‌های C	
استیک	۲	محصول نهایی اصلی تخمیر کربوهیدرات به وسیلهٔ ارگانیسم‌های مخمر*
پروپیونیک	۳	یکی از محصولات نهایی تخمیر کربوهیدرات به وسیله ارگانیسم‌های مخمر*
بوتیریک	۴	در بعضی از چربی‌ها به مقدار کم (به ویژه کره). یکی از محصولات نهایی تخمیر کربوهیدارت به وسیلهٔ ارگانیسم‌های مخمر*
والریک	۵	
کاپروئیک	۶	
لوریک	۱۲	روغن سر نهنگ، دارچین، هستهٔ خرما، روغن نارگیل، برگ درخت غار، کره
میریستیک	۱۴	جوزهندی، هستهٔ خرما، روغن نارگیل، مورد، کره
پالمیتیک	۱۶	مشترک در تمام چربی‌های حیوانی و گیاهی
استئاریک	۱۸	

* در سکوم گیاهخواران و به میزان کمتر در کولون انسان تشکیل می‌شود.

اسیدهای چرب غیراشباع

۱) اسیدهای دارای یک پیوند دوگانه

۲) اسیدهای دارای چند پیوند دوگانه

۳) آیکوزانوئیدها: این ترکیبات که از اسیدهای چرب آیکوزا- (۲۰- کربن) - پلی‌انوئیک مشتق شده‌اند، پروستانوئیدها و لکوترین‌ها (LTS) و لیپوکسین‌ها (LXS) را شامل می‌شوند. پروستانوئیدها شامل پروستاگلاندین‌ها (PGS)، پروستاسیکلین‌ها (PGIs) و ترومبوکسان‌ها هستند (TXS) هستند.

جدول ۲-۱۴. اسیدهای چرب غیراشباع دارای اهمیت فیزیولوژیک و تغذیه‌ای

تعداد اتم‌های C و تعداد و موقعیت پیوندهای دوگانه	گروه	نام رایج	نام سیستماتیک	منبع
اسیدهای مونوانوئیک (یک پیوند دو گانه)				
۱۶:۱، ۹	ω7	پالمیتوئیک	سیس- ۹- هگزادسنوئیک	تقریباً در همه چربی‌ها
۱۸:۱، ۹	ω9	اولئیک	سیس -۹- اکتادسنوئیک	احتمالاً بیشترین اسید چرب در چربی‌های طبیعی
۱۸:۱، ۹	ω9	الائیدیک	ترانس -۹- اکتادسنوئیک	در چربی‌های هیدروژنه و در نشخوارکنندگان

ادامه جدول ۲-۱۴.

تعداد اتم‌های C و تعداد و موقعیت پیوندهای دوگانه	گروه	نام رایج	نام سیستماتیک	منبع
اسیدهای دی انوئیک (دو پیوند دوگانه)				
۱۸ :۲ ؛۱۲،۹	ω6	لینولئیک	all- سیس - ۹، ۱۲- اکتادی انوئیک	ذرت، بادام‌زمینی، پنبه دانه، سویا و بسیاری از روغن‌های گیاهی
اسیدهای تری انوئیک (سه پیوند دوگانه)				
۱۲، ۹، ۶؛ ۳: ۱۸	ω6	γ- لینولنیک	all- سیس -۶، ۹، ۱۲- اکتا دکاتری انوئیک	تعدادی از گیاهان مانند روغن پامچال، روغن گل گاوزبان؛ یک اسید چرب کم اهمیت در جانوران
۱۵، ۱۲، ۹؛ ۳: ۱۸	ω3	α- لینولنیک	all- سیس -۹، ۱۲، ۱۵- اکتا دکاتری انوئیک	اغلب همراه با اسید لینولئیک دیده می‌شود. ولی به طور اختصاصی در روغن بذر کتان وجود دارد.
اسیدهای تترانوئیک (چهار پیوند دو گانه)				
۱۴،۱۱، ۸، ۵؛ ۴: ۲۰	ω6	آراشیدونیک	all-سیس-۵،۸،۱۱،۱۴- آیکوزاتترانوئیک	در چربی‌های حیوانی و در روغن بادام زمینی؛ جزء مهم فسفولیپیدها در حیوانات
اسیدهای پنتاانوئیک (پنج پیوند دوگانه)				
۱۷،۱۴، ۱۱، ۸، ۵؛ ۵: ۲۰	3ω	تیمودونیک	all- سیس - ۵، ۸، ۱۱، ۱۴، ۱۷- آیکوزاپنتاانوئیک	جزء مهم روغن‌های ماهی مانند جگر ماهی روغن ماهی خالدار، ماهی آزاد
اسیدهای هگزاانوئیک (شش پیوند دوگانه)				
۱۹،۱۶، ۱۳، ۱۰، ۷، ۴؛ ۶: ۲۲	ω3	سروونیک	all- سیس - ۴، ۷، ۱۰، ۱۳، ۱۶، ۱۹ - دوکوزاهگزاانوئیک	روغن‌های ماهی، فسفولیپیدهای مغز

پروستاگلاندین‌ها در کلیه بافت‌های پستانداران وجود دارند و به عنوان هورمون‌های موضعی عمل می‌کنند. پروستاگلاندین‌ها در داخل بدن از طریق حلقوی‌شدن مرکز زنجیره کربنی اسیدهای چرب دارای چند پیوند غیر اشباع ۲۰ کربنی (آیکوزانوئیک)، مانند اسید آراشیدونیک و تشکیل حلقه سیکلوپنتان سنتز می‌شوند.

ترومبوکسان‌ها، که در پلاکت‌ها تولید می‌شوند، دارای حلقه سیکلوپنتانی هستند که به وسیله یک اتم اکسیژن قطع شده است. ترومبوکسان‌های نقش انعقادی دارند. در صورتی که پروستاسیکلین‌ها که از دیواره داخلی عروق ترشح می‌شوند اثر ضد انعقادی دارند. لکوترین‌ها و لیپوکسین‌ها گروه سوم ایکوزانوئیدها هستند که به جای حلقوی شدن زنجیره اسید چرب، از طریق مسیر لیپواکسیژناز ساخته می‌شوند. لوکوترین‌ها باعث انقباض مجاری هوایی شده و عوامل پیش التهابی مهمی هستند و در آسم نقش دارند.

- بیشتر اسیدهای چرب غیراشباع موجود در طبیعت، دارای پیوندهای دوگانه سیس هستند.[1] اسیدهای چرب غیراشباع دارای زنجیره‌ی بلند طبیعی، تقریبا همگی به شکل سیس هستند و مولکول‌ها در محل پیوند دوگانه ۱۲۰ درجه خم شده‌اند، در حالی که اسیدهای چرب ترانس، همگی به صورت مستقیم باقی می‌مانند.
- طول زنجیره و میزان عدم اشباع اسیدهای چرب، ویژگی‌های فیزیکی و فیزیولوژیک آنها را مشخص می‌کنند. به همین علت، نقطه ذوب اسیدهای چرب دارای تعداد کربن زوج با بلند شدن طول زنجیره، افزایش و با کاهش میزان اشباع مولکول، کاهش می‌یابد. در نتیجه لیپیدهای غشایی که باید در تمامی دماهای محیطی حالت سیال داشته باشند، غیراشباع‌تر از لیپیدهای ذخیره‌ای هستند.

نام‌گذاری اسیدهای چرب

اسیدهای چرب براساس هیدروکربن‌های مربوط نام‌گذاری می‌شوند، متداول‌ترین طریقه نام‌گذاری سیستماتیک، نام‌گذاری اسیدهای چرب، بر اساس هیدروکربنی است که از نظر تعداد و آرایش اتم‌های کربن، مشابه آن است؛ در این روش، پسوند Oic– جایگزین e– در انتهای نام هیدوکربن می‌شود.

اتم‌های کربن از طرف کربن کربوکسیل (کربن شماره ۱) شماره‌گذاری می‌شوند. اتم‌های کربن مجاور کربن کربوکسیل به ترتیب کربن α، β، γ نیز نامیده می‌شوند و کربن متیل انتهایی، کربن ω یا کربن n نامیده می‌شوند.

برای مشخص کردن تعداد و موقعیت پیوندهای دوگانه، از Δ استفاده می‌کنند. به عنوان مثال؛ 9Δ نشان دهنده‌ی یک پیوند دوگانه بین اتم‌های کربن ۹ و ۱۰ اسید چرب است.

$\omega 9$ نشان‌دهنده یک پیوند دوگانه بر نهمین کربن شماره‌گذاری شده از اتم کربن ω است. اسیدهای چرب $\omega 3$ و $\omega 6$ برای بدن ضروری هستند و از ابتلا به آترواسکلروز جلوگیری می‌کنند.

انواع الکل‌ها

۱) گلیسرول

۲) کلسترول: ۲۷ کربنه است و عامل الکلی آن روی کربن شماره ۳ قرار دارد.

۳) اسفنگوزین: دارای ۱۸ کربن و ۲ گروه الکلی است.

۴) دولیکول: که از پلی‌مریزاسیون ایزوپرن تشکیل می‌شود.

ساختمان و انواع چربی‌ها

۱) آسیل گلیسرول یا گلیسرید

تری‌آسیل گلیسرول‌ها، استرهای الکل گلیسرول و اسیدهای چرب هستند. آسیل گلیسرول‌های ناقص که متشکل از مونو و دی آسیل گلیسرول‌هایی هستند، که در آنها یک یا دو اسید چرب با گلیسرول استریفیه شده‌اند نیز در بافت‌ها وجود دارند. این ترکیبات در سنتز و هیدرولیز تری آسیل گلیسرول‌ها اهمیت فراوانی دارند.

۱. اگر زنجیره‌های آسیل در یک طرف پیوند دوگانه قرار گرفته باشند، ایزومر نوع سیس مانند اسیداولئیک و اگر در دو طرف مقابل هم قرار گرفته باشند، ایزومر نوع ترانس خواهد بود. (مانند اسیدالائیدیک، فرم ترانس‌اسید اولئیک)

تری آسیل گلیسرول‌ها (تری گلیسریدها)، مهم‌ترین شکل ذخیره‌ای اسیدهای چرب هستند.

کربن‌های ۱و۳ در گلیسرول یکسان نیستند.

فسفولیپیدها: اجـزای اصلی لیپیدی غشاها هستند. فسفولیپیدها را می‌توان مشتقاتی از اسید فسفاتیدیک فـرض کرد کـه در آنها فسفات با OH- از یک الکل مناسب استریفیه شده است. اسید فسفاتیدیک به عنوان یک ترکیب واسط در سنتز گلیسرول‌ها و فسفوگلیسرول‌ها اهمیت زیادی دارد اما مقدار آن در بافت‌ها زیاد نیست.

فسفاتیدیل کولین‌ها[1] (لسیتین‌ها): درغشاهای سلولی وجود دارند. این تـرکیبات، فسفوآسیل گلیسرول‌های کولین‌دار هستند. لسیتین‌ها فراوان‌ترین فسفولیپیدهای غشای سلولی هستند و نسبت زیادی از ذخیره کولین بدن را تشکیل می‌دهند. دی پالمتوئیل لسیتین، ماده‌ای با فعالیت بسیار مؤثر در سطوح و از اجزای اصلی سورفاکتانت است و مانع از چسبیدن سطوح داخلی ریه‌ها می‌شود. فقدان این ماده در نوزادان نـارس، موجب سندرم دیسترس تنفسی می‌شود.

فسفاتیدیل اینوزیتول: پیش ساز پیامبرهای دوم است. (IP3 و DAG)

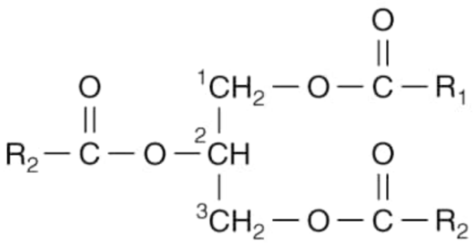
کاردیولیپین: از لیپیدهای اصلی غشاهای میتوکندری است.

لیـزوفسفولیپیدهـا: مـواد واسطـه‌ای متـابـولیسم فسفوگلیسرول‌ها هستند در متابولیسم و تبدیل فسفولیپیدها به یکدیگر حائز اهمیت هستند. این ترکیبات فسفوآسیل گلیسرول‌هایی هستند که تنها یک رادیکال آسیل دارند. مانند لیزوفسفاتیدیل کولین یا لیزولیستین.

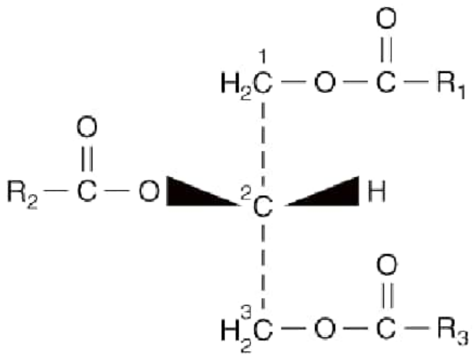
پلاسمالوژن‌ها: در مغز و عضله وجود دارند و ۱۰٪ از فسفولیپیدهای مغز و عضله را تشکیل می‌دهند.

پلاسمالوژن از نظر ساختمانی شبیه فسفاتیدیل اتانول آمین است ولی در پلاسمالوژن اتصال گروه R به کربن شماره ۱ گلیسرول یک پیوند اتری است.

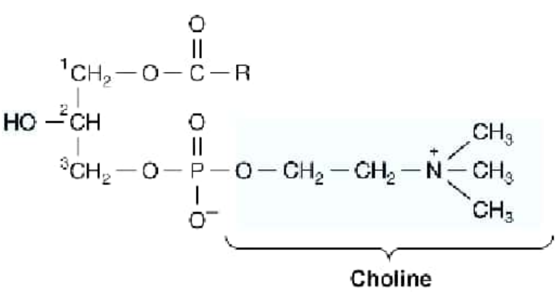
اسفنگومیلین‌هـا: در سیستم عصبی وجـود دارند. از هیدرولیزاسفنگومیلین‌ها، یک اسید چرب، اسید فسفریک، کولین و یک الکل‌آمینه پیچیده به نام اسفنگوزین حاصل می‌شود. در این ترکیب گلیسرول وجود ندارد. ترکیب اسفنگوزین و اسید چرب سرامید نام دارد که در گلیکواسفنگولیپیدها نیز موجود است.



شکل ۱-۱۴. تری آسیل گلیسرول.

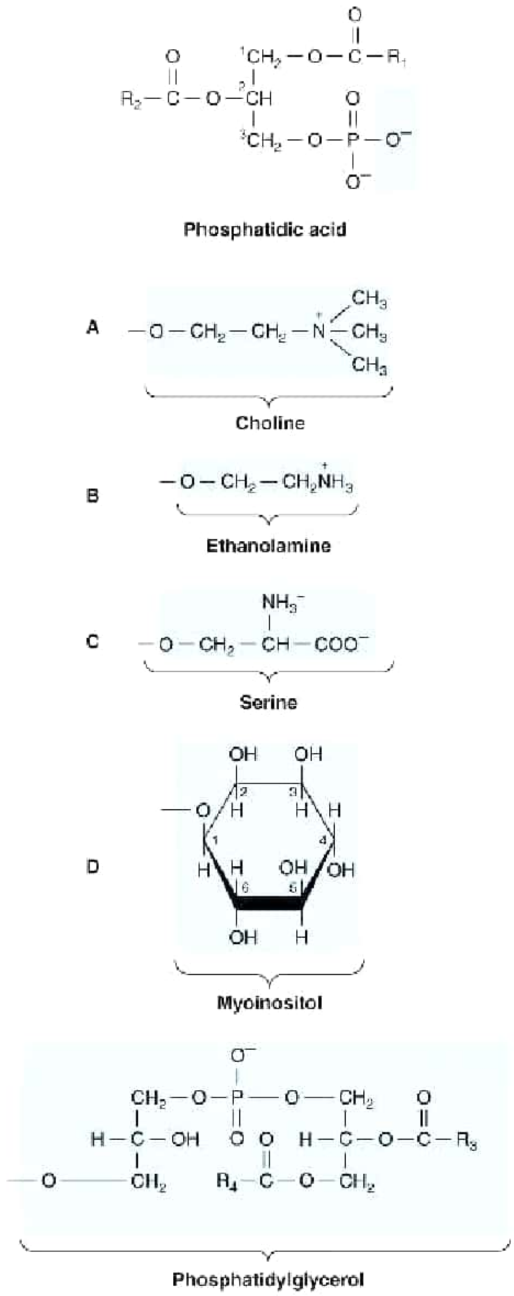


شکل ۲-۱۴. تری آسیل ـ sn گلیسرول.

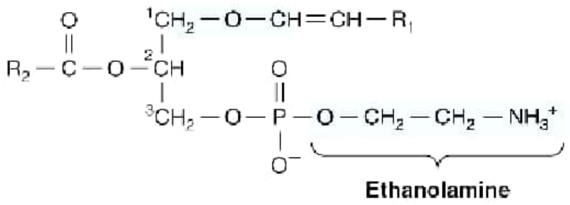


شکل ۳-۱۴. لیزوفسفاتیدیل کولین (لیزوسیتین).

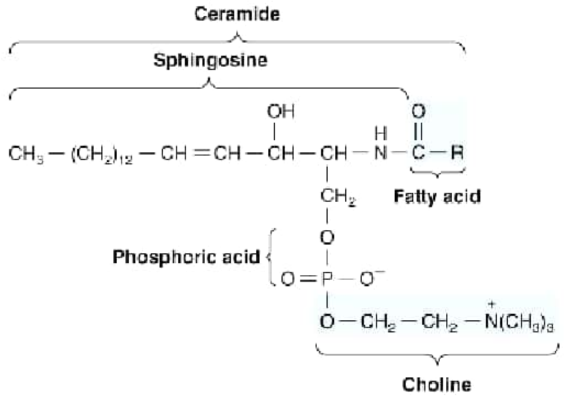
۱. کولین همان تری متیل اتانول آمین است.



شکل ۴-۱۴. اسیدفسفاتیدیک و مشتقات آن. O- سایه زده شده در اسید فسفاتیدیک به وسیله گروه‌های مختلف جایگزین شده و شکل‌های نشان داده شده را به وجود می‌آورد. (A) ۳- فسفاتیدیل کولین، (B) ۳- فسفاتیدیل اتانول آمین، (C) ۳- فسفاتیدیل سرین، (D) ۳- فسفاتیدیل اینوزیتول و (E) کاردیولیپین (دی‌فسفاتیدیل گلیسرول).



شکل ۵-۱۴. پلاسمالوژن (فسفاتیدال اتانول آمین).



شکل ۶-۱۴. یک اسفنگومیلین.

۲) گلیکولیپیدها (گلیکواسفنگولیپیدها)

در کلیه بافت‌های بدن به خصوص در بافت‌های عصبی مانند مغز، پراکندگی وسیعی دارند. گلیکواسفنگولیپیدها، گلیکولیپیدهای اصلی بافت‌های جانواران هستند. این ترکیبات حاوی سرامید و یک یا چند قند هستند. گالاکتوزیل سرامید، گلیکواسفنگولیپید اصلی مغز و سایر قسمت‌های بافت عصبی است. گلوکوزیل سرامید، گلیکواسفنگولیپید ساده اصلی بافت‌های خارج عصبی است.

گانگلیوزیدها، گلیکواسفنگولیپیدهای پیچیده‌ای هستند که از گلوکوزیل سرامیدها مشتق شده‌اند و علاوه بر اجزای قبلی، دارای یک یا چند مولکول اسید سیالیک نیز هستند. اسیدنورآمینیک، اسید سیالیک اصلی موجود در بافت‌های انسانی است، ساده‌ترین گانگلیوزید موجود در بافت‌ها GM_3، است که دارای سرامید، یک مولکول گلوکز، یک مولکول گالاکتوز و یک مولکول نورآمینیک اسید است. GM_1 گیرنده سم وبا در روده انسان است.

۳) استروئیدها

وظایف مهم فیزیولوژیک بسیاری را بر عهده دارند. کلسترول به دلیل ارتباط با آترواسکلروز، شناخته شده‌ترین استروئید است. کلسترول پیش‌ساز تعداد زیادی از استروئیدهای مهم، از جمله اسیدهای صفراوی، هورمون‌های قشر فوق کلیه، هورمون‌های جنسی، ویتامین D، گلیکوزیدهای قلبی است.

کلسترول در تمامی سلول‌های بدن، به ویژه در بافت عصبی، پراکندگی وسیعی دارد. این ماده از اجزای ساختمانی اصلی غشاء پلاسمایی و لیپوپروتئین‌های پلاسماست. این ترکیب در چربی‌های گیاهی دیده نمی‌شود. تمامی استروئیدها، هسته حلقوی یکسانی شبیه به فنانترن دارند (حلقه‌های A، B و C) که یک حلقهٔ سیکلوپنتان (D) به آن متصل است. باید در نظر داشت که در فرمول ساختمانی استروئیدها، یک حلقهٔ سادهٔ شش ضعلی، نشان‌دهندهٔ یک حلقه ۶ کربنی کاملاً اشباع است که در آن تمامی ظرفیت‌ها به وسیلهٔ پیوندهای هیدروژنی پر شده‌اند یعنی حلقهٔ بنزنی نیست. زنجیره‌های متیل معمولاً در موقعیت‌های ۱۰ و ۱۳ قرار دارند (که اتم‌های کربن ۱۹ و ۱۸ را تشکیل می‌دهند) وجود یک زنجیرهٔ جانبی درموقعیت ۱۷، نامعمول نیست (مانند آنچه در کلسترول دیده می‌شود). اگر ترکیبی دارای یک یا چند گروه هیدروکسیل و فاقد گروه کربنیل یا کربوکسیل باشد، یک استرول است و نامش به «– ول» (–Ol) ختم می‌شود.

ارگوسترول: پیش‌ساز ویتامین D است.

> پراکسیداسیون لیپیدهای حاوی اسیدهای چرب دارای چند پیوند غیر اشباع، باعث تولید رادیکال‌های آزادی می‌شود که می‌توانند به بافت‌ها آسیب رسانده، موجب بیماری شوند.

لیپوپروتئین‌ها

لیپیدها در پلاسما به شکل لیپوپروتئین‌ها منتقل می‌شوند.

چگالی چربی خالص کمتر از آب است. بنابراین هر چه نسبت لیپید به پروتئین در ساختمان لیپوپروتئین بیشتر باشد، چگالی آن کمتر خواهد بود.

چهار گروه اصلی لیپوپروتئین‌ها عبارتنداز:

۱) شیلومیکرون‌ها که از جذب تری‌آسیل گلیسرول‌ها و لیپیدهای دیگر در روده حاصل می‌شوند و بزرگترین لیپوپروتئین است.

۲) VLDL یا پره – B – لیپوپروتئین که به منظور خارج ساختن‌تری آسیل گلیسرول‌ها از کبد در کبد تولید می‌شوند و بسیار کم چگال هستند.

۳) LDL یا B– لیپوپروتئین که نشان‌دهنده مرحله نهایی روند تجزیه VLDL و کم چگال هستند.

۴) HDL یا β– لیپوپروتئین که در انتقال کلسترول و نیز در روند متابولیسم VLDL و شیلومیکرون دخالت دارند و دارای چگالی بالا هستند.

> **مهم:** تری آسیل گلسیرول، بیشترین لیپید در شیلومیکرون‌ها و VLDL است؛ در حالی که کلسترول و فسفولیپید، به ترتیب بیشترین لیپیدها در LDL و HDL هستند.
>
> جزء پروتئینی لیپوپروتئین‌ها را آپوپروتئین یا آپولیپوپروتئین می‌نامند.

لیپوپروتئین‌ها از دو قسمت تشکیل شده‌اند:

۱) هسته غیرقطبی استرکلستریل و تری اسیل گلسیرول

۲) سطح یک لایه‌ای لیپیدهای آمفی پاتیک (آمفی پاتیک کلسترول و فسفولیپیدها)

> لیپید اصلی LDL کلسترول است. در نتیجه LDL ریسک فاکتور بیماری آترواسکلروز محسوب می‌شود. در حالی که HDL از احتمال ابتلا به بیماری قلبی – عروقی می‌کاهد.
>
> در هر نوع لیپوپروتئین یک یا چند نوع آپولیپوپروتئین وجود دارد. (به جدول توجه کنید.)

وجود آپو B برای تولید شیلومیکرون و VLDL ضروری است. در آبتالیپوپروتئینمی لیپوپروتئین‌های دارای آپولیپوپروتئین B تولید نمی‌شود و قطرات لیپید در روده و کبد تجمع می‌یابند.

جدول ۳-۱۴-۱. ترکیب لیپوپروتئین‌ها در پلاسمای انسان

نوع	منبع	قطر (nm)	چگالی (g/mL)	ترکیب			
				پروتئین (%)	کل لیپید (%)	لیپید اصلی	آپولیپوپروتئین‌ها
شیلومیکرون ها	روده	۹۰–۱۰۰۰	<۰/۹۵	۱–۲	۹۸–۹۹	تری آسیل گلیسرول	A-I, A-II, B-۴۸, A-IV[1] C-I, C-II, C-III, E
باقی‌مانده‌های شیلومیکرون	شیلومیکرون‌ها	۴۵–۱۰۰	<۰/۰۱۹	۶–۸	۹۲–۹۹	تری آسیل گلیسرول، فسفولیپیدها، کلسترول	B-۴۸, E
لیپوپروتئین‌های دارای چگالی بسیار پایین (VLDL)	کبد (روده)	۳۰–۹۰	۰/۹۵–۱/۰۰۶	۷–۱۰	۹۰–۹۳	تری آسیل گلیسرول	B-۱۰۰, C-I, C-II, C-III
لیپوپروتئین‌های دارای چگالی متوسط (IDL)	VLDL	۲۵–۳۰	۱/۰۰۶–۱/۰۱۹	۱۱	۸۹	تری آسیل گلیسرول، کلسترول	B-۱۰۰, E
لیپوپروتئین‌های دارای چگالی پایین (LDL)	VLDL	۲۰–۲۵	۱/۰۱۹–۱/۰۶۳	۲۱	۷۹	کلسترول	B-۱۰۰

ادامه جدول ۳-۱۴.

				ترکیب			
نوع	منبع	قطر (nm)	چگالی (g/mL)	پروتئین (%)	کل لیپید (%)	لیپید اصلی	آپولیپوپروتئین‌ها
لیپوپروتئین‌های دارای چگالی بالا (HDL)							
HDL_1	کبد و روده، VLDL	۲۰-۲۵	۱/۰۱۹-۱/۰۶۳	۳۲	۶۸	فسفولیپید، کلسترول	A–I, A–II, A–IV, C–I, C–II, C–III, E, D[۲]
HDL_2	شیلومیکرون‌ها	۱۰-۲۰	۱/۰۶۳-۱/۱۲۵ ۱/۱۲۵-۱/۲۱۰	۳۳	۶۷		
HDL_3		۵-۱۰	۵۷	۴۳			
Preβ-HDL[۳]		< ۵	>۱/۲۱۰	۷۰	۳۰		A–I
اسیدهای چرب فاقد آلبومین	بافت چربی	—	>۱/۲۸۱	۹۹	۱	اسیدهای چرب آزاد	

اختصارات: HDL: لیپوپروتئین با چگالی بالا، IDL: لیپوپروتئین با چگالی متوسط، LDL: لیپوپروتئین با چگالی پایین، VLDL: لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین.

۱. با شیلومیکرون‌ها ترشح می‌شود ولی به HDL انتقال می‌یابد.

۲. همراه با HDL۲ و HDL۳ است.

۳. قسمتی از لیپوپروتئین با چگالی بسیار بالا (VHDL) می‌باشد که به میزان بسیار کمی وجود دارد.

متابولیسم لیپوپروتئین‌ها

متابولیسم شیلومیکرون‌ها

لیپوپروتئین لیپاز برروی جدار مویرگ‌ها قرار دارد و به‌وسیله زنجیره‌های پروتئوگلیکان هپاران سولفات به اندوتلیوم متصل می‌شود. واکنش هیدرولیز زمانی رخ می‌دهد که لیپوپروتئین‌ها به آنزیم موجود برروی اندوتلیوم متصل باشند. تری‌اسیل گلیسرول‌ها به‌طور پیشرونده هیدرولیز می‌شوند و ابتدا به دی‌اسیل گلیسرول، سپس به مونوآسیل گلیسرول و در نهایت به اسیدچرب آزاد

به‌علاوه گلیسرول تبدیل می‌شوند. بخشی از اسیدهای چرب آزاد شده به گردش خون باز می‌گردند و به آلبومین متصل می‌شوند؛ اما به‌طور عمده به درون بافت‌ها منتقل می‌شوند.

- هم فسفولیپید و هم آپولیپوپروتئین C–II به عنوان کوفاکتور لازمه فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز هستند. ولی آپو A–II و آپو CIII به عنوان مهارکننده لیپوپروتئین لیپاز عمل می‌کنند.
- در بافت چربی، انسولین موجب افزایش سنتز آنزیم لیپوپروتئین لیپاز در سلول‌های چربی و انتقال آن به سطح لومینال اندوتلیوم مویرگ‌ها می‌شود.
- نیمه عمر ناپدیدشدن شیلومیکرون‌ها از خون در انسان‌ها کمتر از یک ساعت است. در خون فرد ناشتا شیلومیکرون دیده نمی‌شود.

آنزیم لیپوپروتئین لیپاز موجب تولید لیپوپروتئین‌های باقیمانده[1] می‌شود.

واکنش شیلومیکرون‌ها با لیپوپروتئین لیپاز موجب حذف ۹۰–۷۰٪ از تری‌اسیل گلیسرول و آپو C (که وارد HDL می‌شود) موجود در لیپوپروتئین‌ها می‌شود؛ اما در این واکنش آپو E حذف نمی‌شود (بلکه باقی می‌ماند). شیلومیکرون باقیمانده قطری حدوداً معادل نصف قطر شیلومیکرون اصلی دارد و نسبتاً غنی از کلسترول و استرهای کلستریل است، زیرا تری‌اسیل گلیسرول خود را از دست داده است. VLDL نیز متحمل تغییرات مشابهی می‌شود، این تغییرات به تولید باقیمانده VLDL (که لیپوپروتئین دارای چگالی متوسط [IDL] هم خوانده می‌شود) منجر می‌شود.

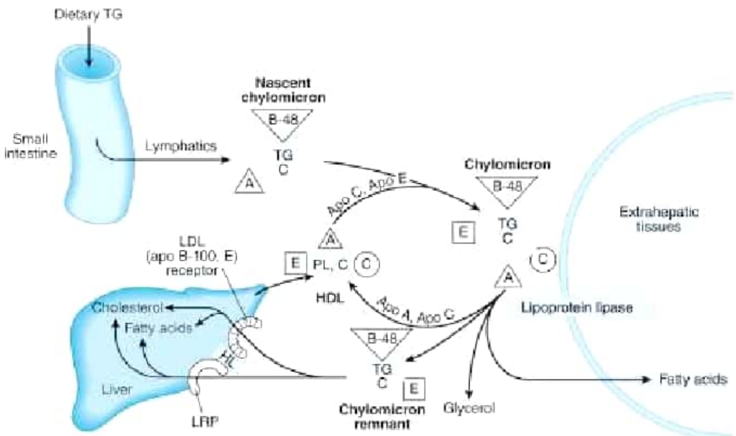
کبد مسئول جذب لیپوپروتئین‌های باقیمانده است.

متابولیسم VLDL

LPL، تری‌آسیل گلیسرول موجود در شیلومیکرون و VLDL را هیدرولیز می‌کند. VLDL بعد از متابولیسم به IDL، ممکن است به وسیله کبد برداشت شود یا به LDL تبدیل شود. تنها یک مولکول آپو B۱۰۰ در هر یک از این ذرات لیپوپروتئینی وجود دارد و این مولکول طی تغییر شکل لیپوپروتئین‌ها محفوظ می‌ماند.

بنابراین هر مولکول LDL از یک پیش ساز منفرد مولکول VLDL حاصل می‌شود.

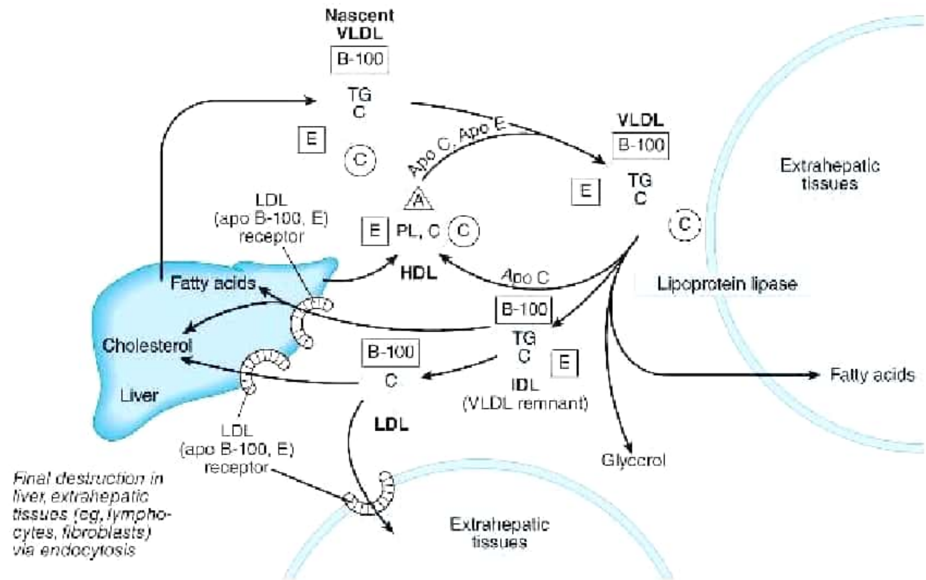
1. Remnant lipoprotein



شکل ۷-۱۴. سرنوشت متابولیک شیلومیکرون‌ها. (A=آپولیپوپروتئین؛ B-۴۸= آپولیپوپروتئین B-۴۸؛ C= آپولیپوپروتئین C؛ E= آپولیپوپروتئین E؛ HDL= لیپوپروتئین دارای چگالی بالا؛ TG= تری‌اسیل گلیسرول؛ C= کلسترول و استرکلستریل؛ P= فسفولیپید؛ HL= لیپاز کبدی؛ LRP = پروتئین وابسته به گیرنده LDL). این شکل فقط لیپیدهای مهم را نشان می‌دهد.

متابولیسم LDL

حدود ۳۰٪ LDL در بافت‌های غیر کبدی و ۷۰٪ آن در کبد تجزیه می‌شود. رابطه مثبتی بین میزان بروز آترواسکلروز عروق کرونر و غلظت پلاسمایی کلسترول LDL وجود دارد.



شکل ۸-۱۴. سرنوشت متابولیک لیپوپروتئین‌های دارای چگالی بسیار پایین (VLDL) و تولید لیپوپروتئین‌های دارای چگالی پایین (A) (LDL= آپولیپوپروتئین A؛ B-۱۰۰= آپولیپوپروتئین B-۱۰۰؛ C= آپولیپوپروتئین C؛ E= آپولیپوپروتئین E، HDL= لیپوپروتئین دارای چگالی بالا؛ TG= تری‌آسیل‌گلیسرول؛ IDL= لیپوپروتئین دارای چگالی متوسط؛ C= کلسترول و استرکستریل؛ P= فسفولیپید). این شکل فقط لیپیدهای مهم را نشان می‌دهد. امکان دارد، که متابولیسم بخشی از IDL از طریق LRP نیز صورت گیرد.

متابولیسم HDL

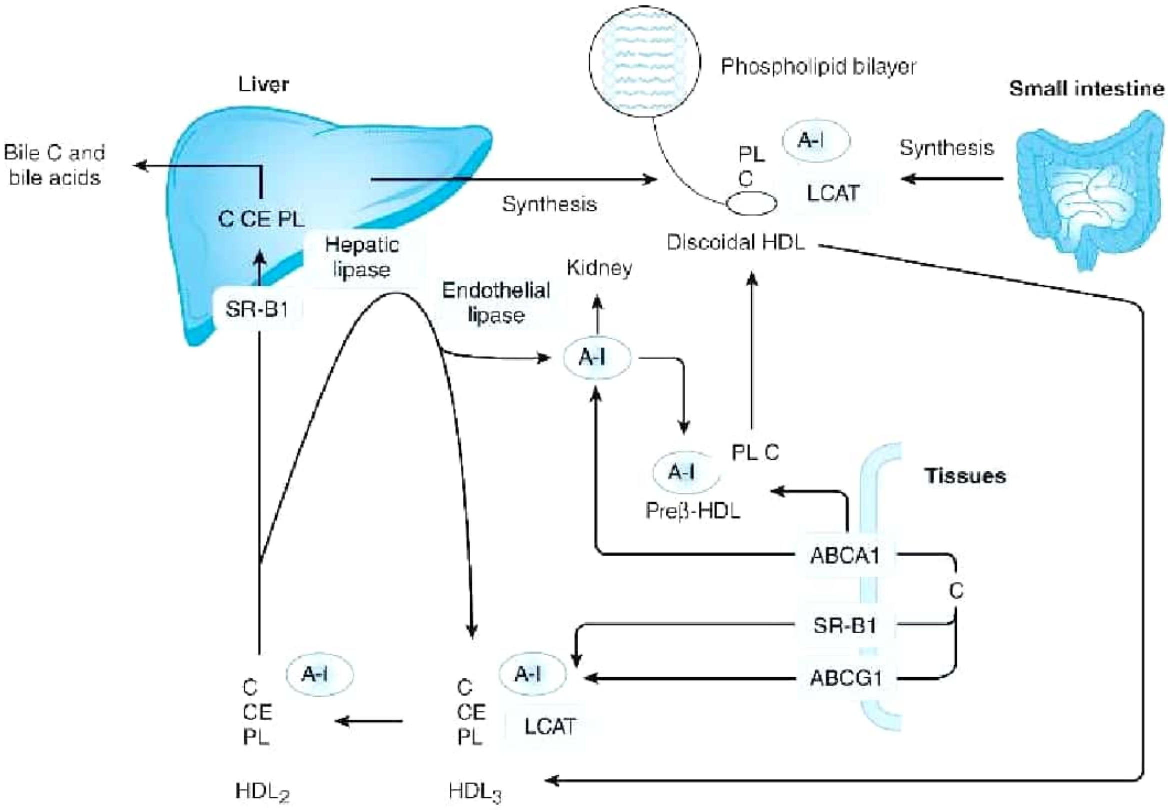
HDL هم از کبد هم از روده سنتز می‌شود. یکی از اعمال اصلی HDL این است که این لیپوپروتئین به عنوان مخزنی برای آپوC و آپوE عمل می‌کند. (آپو C و آپوE برای متابولیسم شیلومیکرون‌ها و VLDL ضروری هستند.)

HDL نوظهور دارای فسفولیپید دیسکی شکل دو لایه است که حاوی آپولیپوپروتئین A و کلسترول آزاد است.[1] LCAT موجب تبدیل فسفولیپید سطحی و کلسترول آزاد به استرهای کلستریل و لیزولستیتین می‌شود. استرهای کلستریل غیرقطبی وارد قسمت داخلی و آب گریز فسفولیپید دولایه می‌شوند، در حالی که لیزولستیتین به آلبومین پلاسما منتقل می‌شود. به این طریق یک هسته غیرقطبی به وجود می‌آید و HDL کروی شکل می‌گیرد. این سیستم کمک به برداشت کلسترول غیر استریفیه اضافی از لیپوپروتئین و بافت‌ها می‌کند.

- آپو AI فعال کننده آنزیم LCAT است.
- غلظت HDL به طور معکوس با غلظت تری آسیل گلسیرول پلاسما و به طور مستقیم با فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز متناسب است.

انتقال معکوس کلسترول، انتقال کلسترول از بافت‌ها به کبد است و به وسیله چرخه‌ی HDL تنظیم می‌شود.

۱. لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز



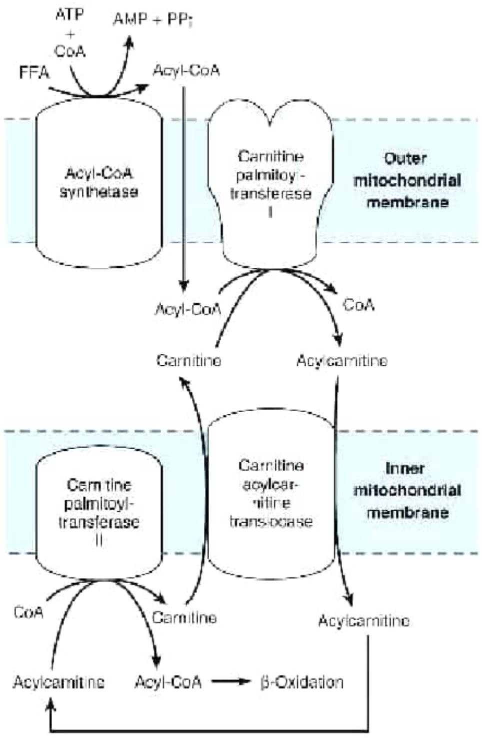
شکل ۹-۱۴. متابولیسم HDL در انتقال معکوس کلسترول

بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب

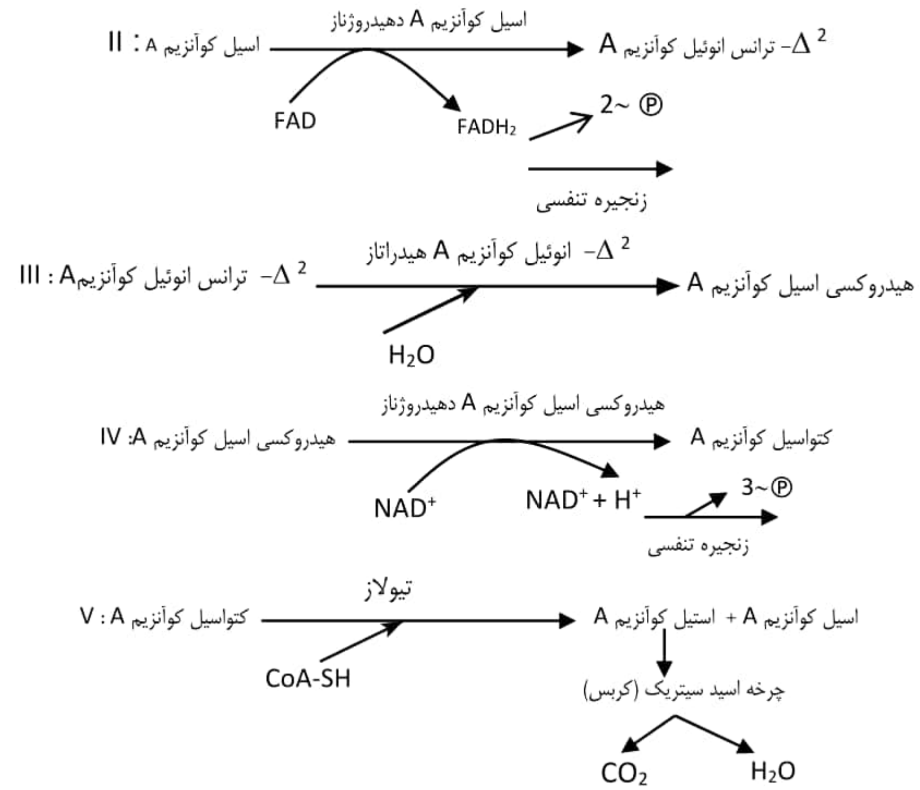
اسیدهای چرب پیش از آنکه تجزیه شوند فعال می‌شوند. این مرحله تنها مرحله‌ای از کل روند تجزیه اسیدهای چرب است که به انرژی نیاز دارد.

I: اسید چرب + کوآنزیم A ← (تیوکیناز؛ ATP، PPI، AMP) آسیل کوآنزیم A (اسیدهای چرب فعال)

اسیدهای چـرب دارای زنجیره بلند بـه شکل مشتقات کارنی‌تین از غشای داخلی میتوکندری عبور می‌کنند. کارنیتین (β- هیدروکسی -γ- تری‌متیل آمونیوم بوتیرات) در بـدن و به ویـژه در عضلات، فـراوان است. اسیل CoA- دارای زنجیرهٔ بلند (یا FFA) نمی‌تواند از غشای میتوکندری عبور کند. اما در حضور کارنیتین آنزیم کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفرز I (که در غشای خـارجی میتوکندری قرار دارد)، اسیل CoA- دارای زنجیرهٔ بلند را به اسیل کارنیتین تبدیل می‌کند. اسیل کارنیتین می‌تواند از غشای داخلی میتوکندری عبور کند و به آنـزیم‌های سیستم β- اکسیداسیون دست یابد. آنـزیم کارنیتین اسیل کـارنیتین ترانس لوکاز، به عنوان نـاقل مبادلـه‌ای کـارنیتین در غشای داخلی میتوکندری عمل می‌کند. این آنزیم، اسیل کارنیتین را به داخل و یک مولکول کارنیتین را به خارج منتقل می‌کند. سپس اسیل کارنیتین با CoA واکنش می‌دهد. کاتالیزور این واکنش آنـزیم کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز II است. این آنزیم در سطح داخلی غشای داخلی میتوکندری قرار دارد. اسیل CoA-، در ماتریکس میتوکندری مجدداً شکل می‌گیرد و کارنیتین آزاد می‌شود.



شکل ۱۰-۱۴. نقش کارنیتین در انتقال اسیدهای چرب از خلال غشای داخلی میتوکندری. اسیل CoA-دارای زنجیره بلند نمی‌تواند از خلال غشای داخلی میتوکندری عبور کند، اما محصول متابولیک حاصل از این ترکیب، آسیل کارنیتین، می‌تواند این عمل را انجام دهد.



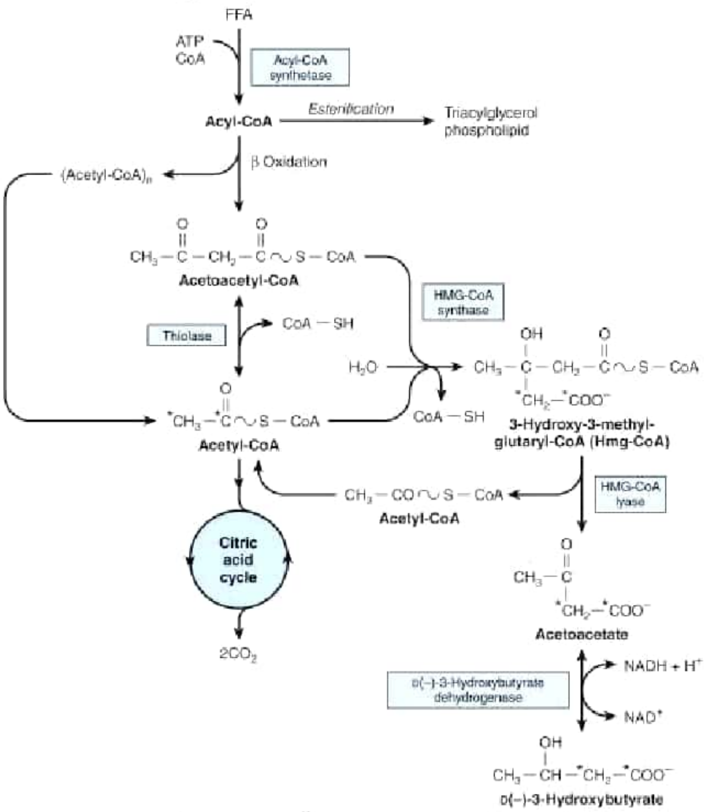
در روند β– اکسیداسیون در هر مرحله ۱۲ اتم کـربن از مولکول اسیل – CoA جدا می‌شود، این روند از انتهای کربوکسیل مولکول آغاز می‌شود (بین اتم‌های کربن (۲) α و (۳) β). شکل تغییر یافته‌ای از β– اکسیداسیون در پراکسی‌زوم‌ها انجام می‌شود که این سیستم oxidation اسیدهای چرب بلند زنجیر (۲۰ و ۲۲ کربنی) را تسهیل می‌کند.

در مورد اسیدهای چرب که ۲n کربن دارند، n مولکول استیل کوآنزیم A حاصل می‌شود، ولی از اکسید اسیون هر مولکول اسیدچرب که دارای تعداد فرد اتم کربن است (n-۱) مولکول استیل کوآنزیم A و یک مولکول پروپیونیل کوآنزیم A به دست می‌آید که یک واحد سه کربنی است و پس از تبدیل به سوکسینیل کوآنزیم A وارد چرخه کربس می‌شود.

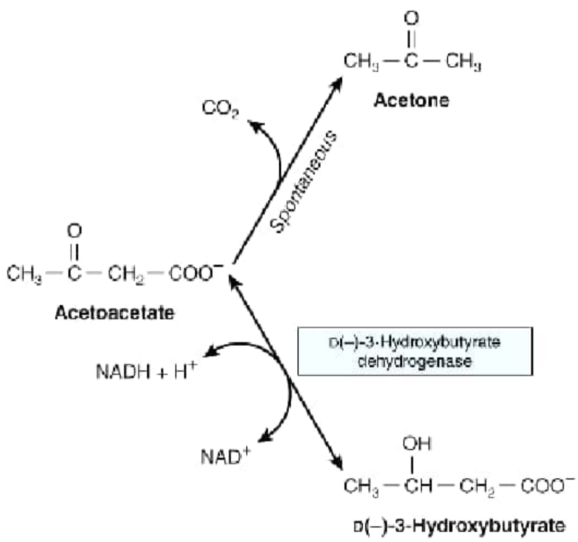
اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع از طریق مسیر β ـ اکسیداسیون تغییر یافته صورت می‌گیرد. استرهای کوآنزیم A این اسیدها به وسیله آنزیم‌هایی تجزیه می‌شوند که در حالت طبیعی مسئول β ـ اکسیداسیون هستند. تجزیه این استرها تا زمانی ادامه می‌یابد که ترکیب Δ^3 سیس ـ اسیل ـ COA یا Δ^4 ـ سیس ـ اسیل ـ COA به وجود می‌آید. آنزیم Δ^3 ـ سیس ـ^2 Δـ ترانس ـ انوئیل ـ COA ایزومراز موجب تبدیل Δ^3 سیس ـ اسیل ـ COA به ایزومر مربوطه در مرحله Δ^2 ترانس ـ COA از روند β ـ اکسیداسیون می‌شود تا تحت واکنش‌های هیدراسیون و اکسیداسیون بعدی قرار گیرد.

کتوژنز

هـرگاه میـزان اکسیداسـیون اسـیدهای چـرب در کبد بالا باشـد، کتوژنز صورت می‌گیرد. اسـتون، استواسـتات و هیدروکسـی بوتیـرات بـه اجسـام کتونـی (Ketone bodies) معـروف هسـتند.



شکل ۱۱-۱۴. مسیر کتوژنز در کبد. FFA= اسید چرب آزاد، HMG= ۳- هیدروکسی =۳ متیل گلوتاریل.



شکل ۱۲-۱۴. **روابط موجود بین اجسام کتونی.** آنـزیم D (-) – ۳- هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز یک آنـزیم میتوکندریایی است.

مسیر کتوژنز در کبد

- استواستیل کوآنـزیم A ماده‌ی شروع‌کننده کتوژنز است.
- اجسام کتونی در بافت‌های غیر کبدی به عنوان سوخت عمل می‌کنند.

کتوژنز در سه مرحله مهم کنترل می‌شود:

(۱) کتوز در بدن پدید نمی‌آید، مگراین که میزان اسیدهای چرب آزاد موجود در گردش خون (که از لیپولیز تری‌اسیل‌گلیسرول در بافت چربی به دست می‌آیند) افزایش یابد. اسیدهای چرب آزاد پیش‌ساز اجسام کتونی در کبد هستند. کبد در هر دو حالت سیری و گرسنگی، توانایی استخراج حدود ۳۰٪ یا بیشتر از اسیدهای چرب آزادی که از آن عبور می‌کنند، را دارد، به‌طوری که در غلظت‌های بالای اسیدهای چرب آزاد، مقدار قابل ملاحظه‌ای FFA وارد کبد خواهد شد. بنابراین عوامل تنظیم کننده میزان آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد از بافت چربی، در کنترل کتوژنز اهمیت دارند.

(۲) یکی از این دو سرنوشت به هنگام ورود اسیدهای چرب آزاد به کبد در انتظارشان است: الف) β–اکسیداسیون و تولید CO_2 یا اجسام کتونی، ب) استریفیکاسیون و تبدیل به تری‌اسیل گلیسرول و فسفولیپید. مرحلهٔ ورود اسیدهای چـرب به مسیر اکسیداتیو به‌وسیله کـارنیتین پـالمیتوئیل تـرانسفـراز (CPT–I–I) کنترل می‌شود. باقیمانده اسیدهای چرب جذب شده استریفیه می‌شوند.

فعالیت CPT–I در حالت سیری کم است (که موجب کاهش سرعت اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود) و در حالت گرسنگی افزایش می‌یابد (که سبب افزایش سرعت اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود). مالونیل – CoA اولین ترکیب واسطه در روند بیوسنتز اسیدهای چرب است. این ترکیب محصول فعالیت آنزیم استیل CoA– کربوکسیلاز در حالت سیری است، که آنزی کارنیتین پالمتیوئیل ترانسفراز I (CPT–I) را به شدت مهار می‌کند. در این حالت، اسیدهای چرب آزاد به میزان کمی وارد سلول کبدی می‌شوند و تقریباً همه آنها استریفیه (و به اسیل گلیسرول تبدیل) می‌شوند و در قالب لیپوپروتئین‌های دارای چگالی بسیار پایین (VLDL)، به خارج از کبد انتقال

می‌یابند. اما به هنگام شروع گرسنگی، بر اثر افزایش غلظت اسیدهای چرب آزاد، آنزیم استیل CoA– کربوکسیلاز به‌طور مستقیم به‌وسیله اسیل CoA– مهار می‌شود و میزان مالونیل CoA– کاهش می‌یابد. این امر موجب از بین رفتن اثر مهاری اعمال شده بر CPT–I می‌شود، در نتیجه امکان β– اکسیداسیون مقدار بیشتری استیل CoA– فراهم می‌آید. در حالت گرسنگی، بر اثر کاهش نسبت [گلوکاگون] / [انسولین] وقوع این حوادث سرعت می‌یابد. بنابراین CPT–I روند β– اکسیداسیون اسیدهای چرب را کنترل می‌کند. این آنزیم میزان ورود اسیدهای چرب آزاد را به درون میتوکندری کنترل می‌کند. لذا بخشی از اسیدهای چرب آزاد (که وارد کبد شده‌اند) اکسید نمی‌شوند. این بخش از اسیدهای چرب آزاد استریفیه می‌شوند.

(ج) استیل CoA– حاصل از روند β– اکسیداسیون نیز دو مسیر در پیش دارد: اکسیداسیون در چرخه اسیدسیتریک، ورود به مسیر کتوژنز برای تولید اجسام کتونی، متناسب با میزان افزایش اسیدهای چرب آزاد در سرم، میزان تبدیل آنها به اجسام کتونی افزایش و میزان اکسیداسیون آنها از طریق چرخه اسیدسیتریک (و تولید CO_2) کاهش خواهد یافت.

نحوهٔ توزیع استیل CoA– بین دو مسیر کتوژنز و اکسیداسیون (تبدیل به CO_2) طوری تنظیم می‌شود، که کل انرژی آزاد ذخیره شده در ATP حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد ثابت باقی بماند. اهمیت این امر زمانی قابل درک است که بدانیم اکسیداسیون کامل یک مول پالمیتات، موجب تولید خالص ۱۲۹ مول ATP و CO_2 در چرخه اسید سیتریک می‌شود، در حالی که اگر استواستات محصول نهایی باشد، ۳۳ مول ATP و اگر ۳– هیدروکسی بوتیرات محصول نهایی باشد فقط ۲۱ مول ATP تولید می‌شود. بنابراین کتوژنز را می‌توان به عنوان مکانیسمی در نظر گرفت که این امکان را برای کبد فراهم می‌آورد تا بدون افزایش مقدار کل انرژی مصرفی خود، مقادیر افزایش یابنده‌ای از اسیدهای چرب آزاد را در سیستم فسفریلاسیون اکسیداتیو اکسید کند.

کاهش غلظت اگزالواستات (به‌خصوص در میتوکندری)، می‌تواند در توانایی چرخه اسیدسیتریک برای اکسیداسیون استیل CoA– اختلال ایجاد کند. کاهش غلظت اگزالواستات، ممکن است ناشی از افزایش نسبت $[NADH]/[NAD^+]$ (بر اثر افزایش سرعت β– اکسیداسیون اسیدهای چرب) باشد. این امر ممکن است بر تعادل بین اگزالواستات و مالات اثر بگذارد و موجب کاهش غلظت اگزالواستات در حین بالا بودن گلکونئوژنز می‌شود و این حالت وقتی که سطوح گلوکز خون پائین است رخ می‌دهد.

بیوسنتز اسیدهای چرب

مسیر اصلی سنتز اسیدهای چرب (لیپوژنز) در سیتوزول قرار دارد. در نتیجه استیل کوآنزیم A باید از میتوکندری خارج شود که به دو صورت این عمل صورت می‌گیرد:

> تولید مالونیل کوآنزیم A مرحله ابتدایی و کنترل کننده روند سنتزاسیدهای چرب است.

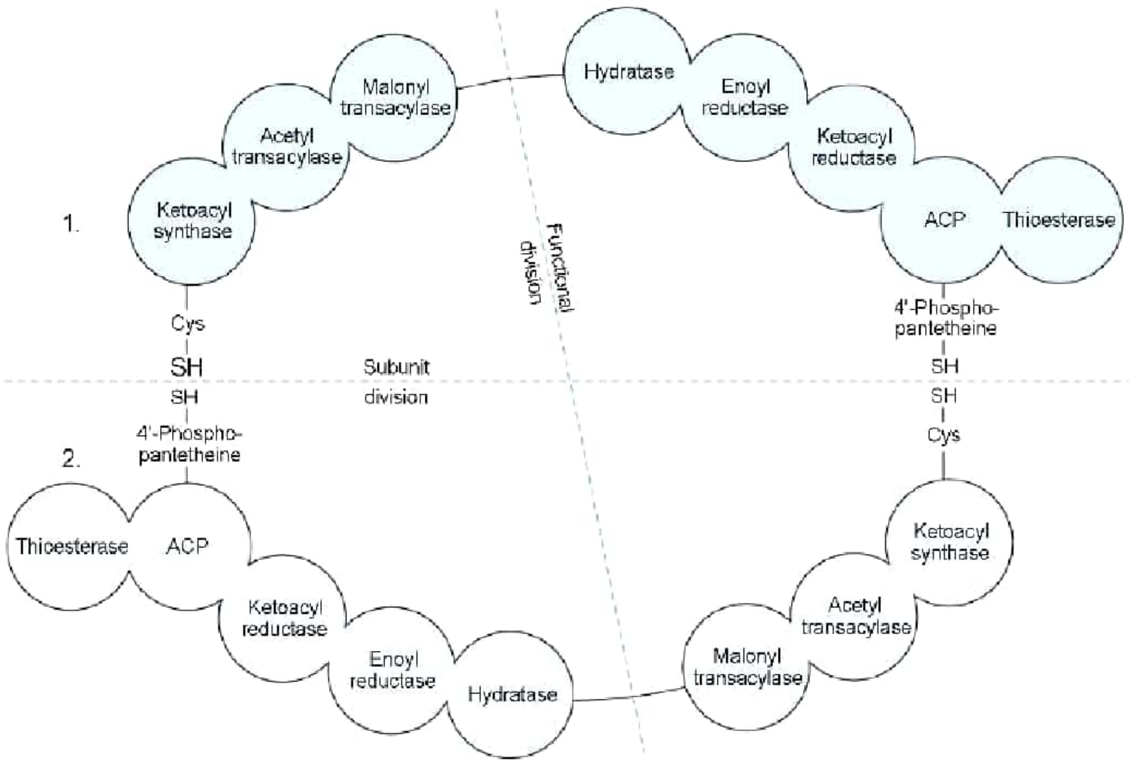
استیل کوآنزیم A + CO_2 —(استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز، بیوتین، ATP)→ مالونیل کوآنزیم A

این واکنش در دو مرحله صورت می‌گیرد:

۱) کربوکسیلاسیون بیوتین (با دخالت ATP)

۲) انتقال کربوکسیل به استیل کوآنزیم A برای تولید مالونیل کوآنزیم A

کمپلکس سنتاز اسید چرب، پلی پپتیدی است که دارای هفت فعالیت آنزیمی و پروتئینی حامل اسیل (ACP) است. مراحل این سنتز عبارتند از:



شکل ۱۳-۱۴. کمپلکس چند آنزیمی سنتاز اسید چرب. این کمپلکس دیمری است که از دو منومر پلی‌پپتید یکسان (۱،۲) تشکیل شده است. هر منومر دارای هفت فعالیت آنزیمی و پروتئین حامل اسیل (ACP) است. Cys-SH= سیستئین. SH– متعلق به ′۴- فسفوپانتتئین یک منومر مجاورت نزدیکی با SH- متعلق به واحد سیستئین از کتواسیل سنتاز منومر دیگر دارد. این امر نشان می‌دهد که دو منومر، به صورت «سر به دم»، نسبت به یکدیگر قرار گرفته‌اند. اگرچه هر منومر شامل تمام فعالیت‌های نسبی توالی واکنش است، اما واحد عملی واقعی متشکل از نیمه‌ای از یک منومر است، که به نیمه مکمل خود از منومر دیگر متصل شده است. بنابراین دو زنجیره اسیل، همزمان تولید می‌شوند.

در ابتدا مولکول آغازگر[1] (استیل – CoA)، به گروه SH– متعلق به سیستئین متصل می‌شود. کاتالیزور این واکنش، آنزیم استیل ترانس اسیلاز است، آنزیم مالونیل ترانس اسیلاز کاتالیزور واکنشی است که در آن مالونیل – CoA به SH– مجاور (متعلق به ′۴– فسفوپانتوتئین از ACP موجود در منومر دیگر) متصل می‌شود، تاکمپلکس استیل (اسیل) – مالونیل آنزیم را به وجود آورد. سپس گروه استیل به گروه متیلن واحد مالونیل حمله می‌کند، CO_2 آزاد و کمپلکس ۳– کتواسیل آنـزیم (استواستیل آنزیم) تولید می‌شود. کاتالیزور این واکنش، آنزیم ۳–کتواسیل سنتاز است. این واکنش، گروه SH– متعلق به سیستئین را آزاد می‌سازد. دکربوکسیلاسیون، همانند نیروی کششی برای کل توالی واکنش‌ها عمل می‌کند و ادامه لیپوژنز تا مرحلهٔ پایانی را میسر می‌سازد. گروه ۳– کتواسیل احیا، دهیدراته و مجدداً احیا می‌شود، تا کمپلکس اسیل –S– آنزیم اشباع شده مربوطه را تشکیل دهد. یک مولکول جدید مالونیل CoA، به SH– متعلق به ′۴– فسفوپانتوتئین متصل می‌شود و واحد اسیل اشباع شده به گـروه SH– متعلق به سیستئین آزاد انتقال می‌یابد.

1. priming molecule

توالی این واکنش‌ها ۶ بار دیگر تکرار می‌شود. در هر توالی، یک واحد مالونیل جدید در ساختمان اسید چرب شرکت می‌کند تا زمانی که یک رادیکال اسیل ۱۶ کربنی اشباع شده (پالمیتیل) شکل می‌گیرد. این رادیکال به وسیله فعالیت هفتمین آنزیم[1] موجود در کمپلکس سنتاز اسید چرب آزاد می‌شود.

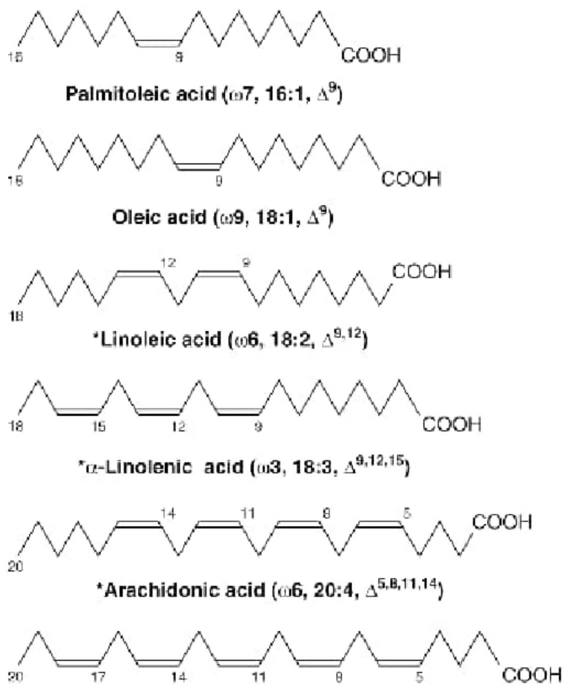
عمل طویل شدن زنجیره اسیدهای چرب در شبکه اندوپلاسمیک صورت می‌گیرد.

در این مسیر، «سیستم میکروزومال» اسیل‌های چرب – CoA اشباع یا غیراشباع، که از ۱۰ کربن بیشتر دارند، به اندازه دو کربن طویل‌تر می‌شوند. این عمل به وسیله آنزیم‌های سیستم میکروزومی طویل‌کننده اسید چرب (fatty acid elongase) انجام می‌شود. در این عمل، مالونیل –CoA، به عنوان دهندهٔ استیل و NADPH، به عنوان احیاء کننده مورد استفاده قرار می‌گیرند. طی میلیناسیون، روند طویل شدن استئاریل – CoA در مغز به سرعت افزایش می‌یابد تا اسیدهای چرب ۲۲ و ۲۴ کربنی موجود در اسفنگولیپیدها را فراهم آورد.

- واکنش‌های اکسیداتیو موجود در مسیر پنتوزفسفات، منبع اصلی هیدروژن مورد نیاز برای‌سنتز احیایی اسیدهای چرب هستند بافت‌های تخصص یافته در لیپوژنز فعال، مسیر پنتوز فسفات فعالی نیز دارند.
- استیل COA کربوکسیلاز به وسیله هورمون‌هایی از قبیل گلوکاگون، اپی‌نفرین و انسولین نیز تنظیم می‌شود که از طریق حالت فسفریلاسیون آن است.

برخی اسیدهای چرب غیراشباع نمی‌توانند به‌وسیله پستانداران سنتز شوند و از نظر تغذیه‌ای ضروری هستند.

برخی اسیدهای چرب غیراشباع با زنجیره طولانی، دارای اهمیت متابولیک در پستانداران، در شکل زیر نشان داده شده‌اند. سایر اسیدهای چرب پلی‌انوئیک C_{10}، C_{22} و C_{24}، از طریق طولانی شدن زنجیره از اسید اولیک، اسید لینولئیک و اسید آلفا – لینولنیک حاصل می‌شوند. اسیدهای پالمیتواولئیک و اولئیک در رژیم غذایی ضروری نیستند، زیرا بافت‌ها می‌توانند یک پیوند دوگانه را در جایگاه Δ^9 یک اسید چرب اشباع مصرف کنند. اسیدهای چرب لینولئیک و آلفا- لینولنیک، تنها اسیدهای چرب ضروری برای تغذیه کامل بسیاری از گونه‌های جانوران و نیز انسان‌ها شناخته‌شده و تحت عنوان «اسیدهای چرب ضروری تغذیه‌ای» خوانده می‌شوند. در بیشتر پستانداران، اسید آراشیدونیک، می‌تواند از اسید لینولئیک حاصل شود. پیوندهای دوگانه، می‌توانند در بیشتر جانوران در قسمت‌های Δ^4، Δ^5، Δ^6 و Δ^9 مصرف شوند، اما هیچ‌گاه در زیر موقعیت Δ^9 قرار نخواهند گرفت.



شکل ۱۴-۱۴. **ساختار برخی اسیدهای چرب غیراشباع.** با وجود این که اتم‌های کربن در مولکول‌ها به دقت شماره‌گذاری شده‌اند (شماره‌گذاری از انتهای کربوکسیل صورت می‌گیرد). شماره‌های **W** (برای مثال w7 در اسید پالمیتولئیک) از انتهای معکوس مولکول‌ها

---

۱. تیواستراز یا دِاسیلاز

(انتهای متیل) محاسبه می‌شوند. تشکیلات موجود در پرانتز، نشان‌دهنده آن است که برای مثال آلفا – لینولئیک اسید حاوی پیوندهای دوگانه است که از سومین اتم کربن در انتهای متیل آغاز می‌شود و همچنین ۱۸ کربن و ۳ پیوند دوگانه در جایگاه‌های کربن ۹، ۱۲ و ۱۵ در انتهای کربوکسیل است (تحت عنوان اسیدهای چرب اساسی طبقه‌بندی می‌شوند).

ایکوزانوئیدها از اسیدهای چرب اشباع با زنجیره طولانی C_{20} تشکیل می‌شود.

آراشیدونات و برخی انواع اسیدهای چرب اشباع با زنجیرهٔ طولانی C_{20}، سبب تشکیل «ایکوزانوئیدها» و برخی ترکیبات فعال، هم از نظر فیزیولوژیک و هم از نظر فارماکولوژیک نظیر «پروستاگلاندین‌ها (PG)»، «ترومبوکسان‌ها (TX)»، «لوکوترین‌ها (LT)» و «لیپوکسین‌ها (LX)» می‌شوند. از نظر فیزیولوژیک این ترکیبات به عنوان هورمون‌های موضعی، از طریق رسپتورهای وابسته به پروتئین – G برای تنظیم فعالیت‌های بیوشیمیایی عمل می‌کنند. سه گروه اصلی ایکوزانوئیدها از اسیدهای ایکوزانوئید C_{20} حاصل از اسیدهای چرب ضروری لینولئات و آلفا- لینولنات و یا به‌طور مستقیم از آراشیدونات و ایکوزاپنتانوآت سنتز می‌شوند. آراشیدونات که می‌توان آن را از طریق رژیم غذایی به دست آورد، در اغلب موارد از جایگاه ۲ فسفولیپیدهای غشاء پلاسمایی از طریق واکنش فسفولیپاز A_2 حاصل می‌شود و سوبسترا برای سنتز مجموعهٔ ۲ PG، ۲ TX (پروستانوئیدها) به‌وسیله مسیر لیپواکسیژناز به‌شمار می‌رود که دو مسیر آن برای سوبسترای آراشیدونات با یکدیگر رقابت می‌کنند.

مسیر سیکلواکسیژناز مسئول سنتز پروستاگلاندین‌هاست.

سنتز پروستانوئیدها، مستلزم مصرف دو مولکول اکسیژن کاتالیز شده به‌وسیله سیکلواکسیژناز (COX) (که همچنین تحت عنوان پروستاگلاندین H سنتاز خوانده می‌شود) است، COX آنزیمی با دو نوع فعالیت است، سیکلواکسیژناز و پرواکسیداز COX، به صورت دو ایزوآنزیم ۱– COX و ۲– COX وجود دارد. محصول نهایی نوعی، اندوپراکسید (PGH) است که به پروستاگلاندین‌های D و E و نیز ترمبوکسان (TXA_2) و پروستاسیکلین (PGI_2) تبدیل می‌شود. هر نوع سلول تنها یک نوع پروستانوئید تولید می‌کند. «آسپرین»، یک نوع دارای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) است که ۱– COX و ۲– COX را مهار می‌کند. سایر NSAIDs عبارتند از: ایندومتاسین و ایبوپروفن، که اغلب سیکلواکسیژناز را از طریق رقابت با آراشیدونات مهار می‌کنند. از آن جایی که مهار ۱– COX ایجاد تحریک ناحیهٔ شکم به دنبال مصرف NSAIDs می‌کند، کوشش‌هایی برای ساخت و استفاده از داروهایی که به‌طور اختصاصی بر ۲– COX اثر مهاری دارند (coxibها) صورت گرفته است. اما متأسفانه موفقیت این رویکرد محدود شده است و بعضی از کوکسیب‌ها به دلیل اثرات جانبی ناخواسته آنها و به‌دلایل ایمنی از بازار جمع‌آوری شده‌اند. رونویسی از ۲–COX و نه ۱–COX و به‌طور کامل به‌وسیله کورتیکواستروئیدهای ضدالتهابی مهار می‌شود.

اسیدهای چرب ضروری تمام اثرات فیزیولوژیک خود را از طریق سنتز پروستاگلاندین‌ها اعمال نمی‌کنند.

نقش اسیدهای چرب ضروری در تشکیل غشاها، غیروابسته به تشکیل پروستاگلاندین‌هاست.

پروستاگلاندین‌ها، علائم کمبود اسیدهای چرب را بهبود نداده و کمبود اسیدهای چرب ضروری به دلیل مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها ایجاد می‌شود.

سیکلواکسیژناز یک نوع آنزیم کشنده به شمار می‌رود.

«خاموش شدن» فعالیت پروستاگلاندین، تا حدودی از طریق مقادیر قابل توجه سیکلواکسیژناز که مسئول تخریب با واسطهٔ خودی و یا به عبارتی «آنزیم کشنده» است – صورت می‌گیرد. علاوه بر این فعال

(انتهای متیل) محاسبه می‌شوند. تشکیلات موجود در پرانتز، نشان‌دهنده آن است که برای مثال آلفا –لینولئیک اسید حاوی پیوندهای دوگانه است که از سومین اتم کربن در انتهای متیل آغاز می‌شود و همچنین ۱۸ کربن و ۳ پیوند دوگانه در جایگاه‌های کربن ۹، ۱۲ و ۱۵ در انتهای کربوکسیل است (تحت عنوان اسیدهای چرب اساسی طبقه‌بندی می‌شوند).

ایکوزانوئیدها از اسیدهای چرب اشباع با زنجیره طولانی C_{20} تشکیل می‌شود.

آراشیدونات و برخی انواع اسیدهای چرب اشباع با زنجیرهٔ طولانی C_{20}، سبب تشکیل «ایکوزانوئیدها» و برخی ترکیبات فعال، هم از نظر فیزیولوژیک و هم از نظر فارماکولوژیک نظیر «پروستاگلاندین‌ها (PG)»، «ترومبوکسان‌ها (TX)»، «لوکوترین‌ها (LT)» و «لیپوکسین‌ها (LX)» می‌شوند. از نظر فیزیولوژیک این ترکیبات به عنوان هورمون‌های موضعی، از طریق رسپتورهای وابسته به پروتئین – G برای تنظیم فعالیت‌های بیوشیمیایی عمل می‌کنند. سه گروه اصلی ایکوزانوئیدها از اسیدهای ایکوزانوئید C_{20} حاصل از اسیدهای چرب ضروری لینولئات و آلفا- لینولنات و یا به‌طور مستقیم از آراشیدونات و ایکوزاپنتانوآت سنتز می‌شوند. آراشیدونات که می‌توان آن را از طریق رژیم غذایی به دست آورد، در اغلب موارد از جایگاه ۲ فسفولیپیدهای غشاء پلاسمایی از طریق واکنش فسفولیپاز A_2 حاصل می‌شود و سوبسترا برای سنتز مجموعهٔ ۲ PG، ۲ TX (پروستانوئیدها) به‌وسیله مسیر لیپواکسیژناز به‌شمار می‌رود که دو مسیر آن برای سوبسترای آراشیدونات با یکدیگر رقابت می‌کنند.

مسیر سیکلواکسیژناز مسئول سنتز پروستاگلاندین‌هاست.

سنتز پروستانوئیدها، مستلزم مصرف دو مولکول اکسیژن کاتالیز شده به‌وسیله سیکلواکسیژناز (COX) (که همچنین تحت عنوان پروستاگلاندین H سنتاز خوانده می‌شود) است، COX آنزیمی با دو نوع فعالیت است، سیکلواکسیژناز و پرواکسیداز COX، به صورت دو ایزوآنزیم ۱- COX و ۲- COX وجود دارد. محصول نهایی نوعی، اندوپراکسید (PGH) است که به پروستاگلاندین‌های D و E و نیز ترمبوکسان (TXA_2) و پروستاسیکلین (PGI_2) تبدیل می‌شود. هر نوع سلول تنها یک نوع پروستانوئید تولید می‌کند. «آسپرین»، یک نوع دارای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) است که ۱- COX و ۲- COX را مهار می‌کند. سایر NSAIDs عبارتند از: ایندومتاسین و ایبوپروفن، که اغلب سیکلواکسیژناز را از طریق رقابت با آراشیدونات مهار می‌کنند. از آن جایی که مهار ۱- COX ایجاد تحریک ناحیهٔ شکم به دنبال مصرف NSAIDs می‌کند، کوشش‌هایی برای ساخت و استفاده از داروهایی که به‌طور اختصاصی بر ۲- COX اثر مهاری دارند (coxibها) صورت گرفته است. اما متأسفانه موفقیت این رویکرد محدود شده است و بعضی از کوکسیب‌ها به دلیل اثرات جانبی ناخواسته آنها و به‌دلایل ایمنی از بازار جمع‌آوری شده‌اند. رونویسی از COX-۲ و نه COX-۱ و به‌طور کامل به‌وسیله کورتیکواستروئیدهای ضدالتهابی مهار می‌شود.

اسیدهای چرب ضروری تمام اثرات فیزیولوژیک خود را از طریق سنتز پروستاگلاندین‌ها اعمال نمی‌کنند.

نقش اسیدهای چرب ضروری در تشکیل غشاها، غیروابسته به تشکیل پروستاگلاندین‌هاست.

پروستاگلاندین‌ها، علائم کمبود اسیدهای چرب را بهبود نداده و کمبود اسیدهای چرب ضروری به دلیل مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها ایجاد می‌شود.

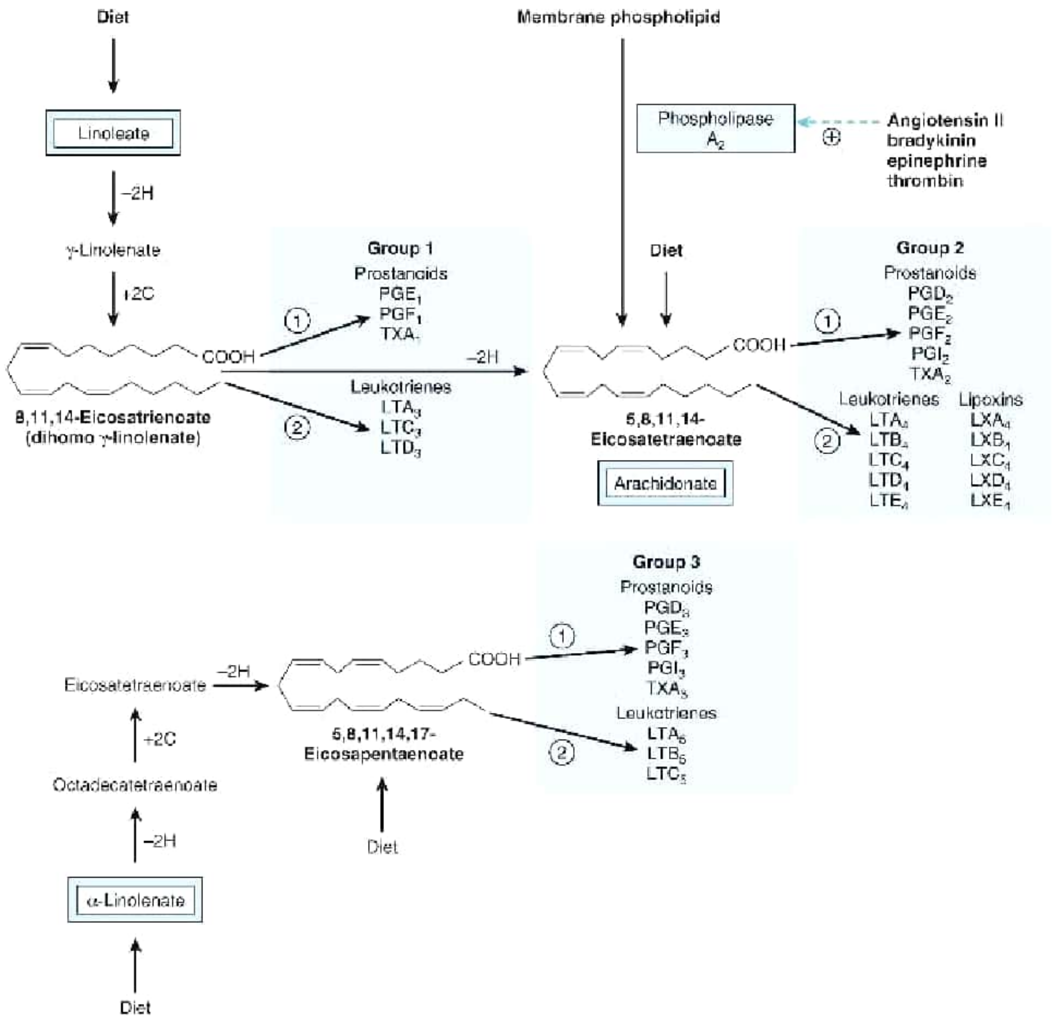
سیکلواکسیژناز یک نوع آنزیم کشنده به شمار می‌رود.

«خاموش شدن» فعالیت پروستاگلاندین، تا حدودی از طریق مقادیر قابل توجه سیکلواکسیژناز که مسئول تخریب با واسطهٔ خودی و یا به عبارتی «آنزیم کشنده» است – صورت می‌گیرد. علاوه بر این فعال

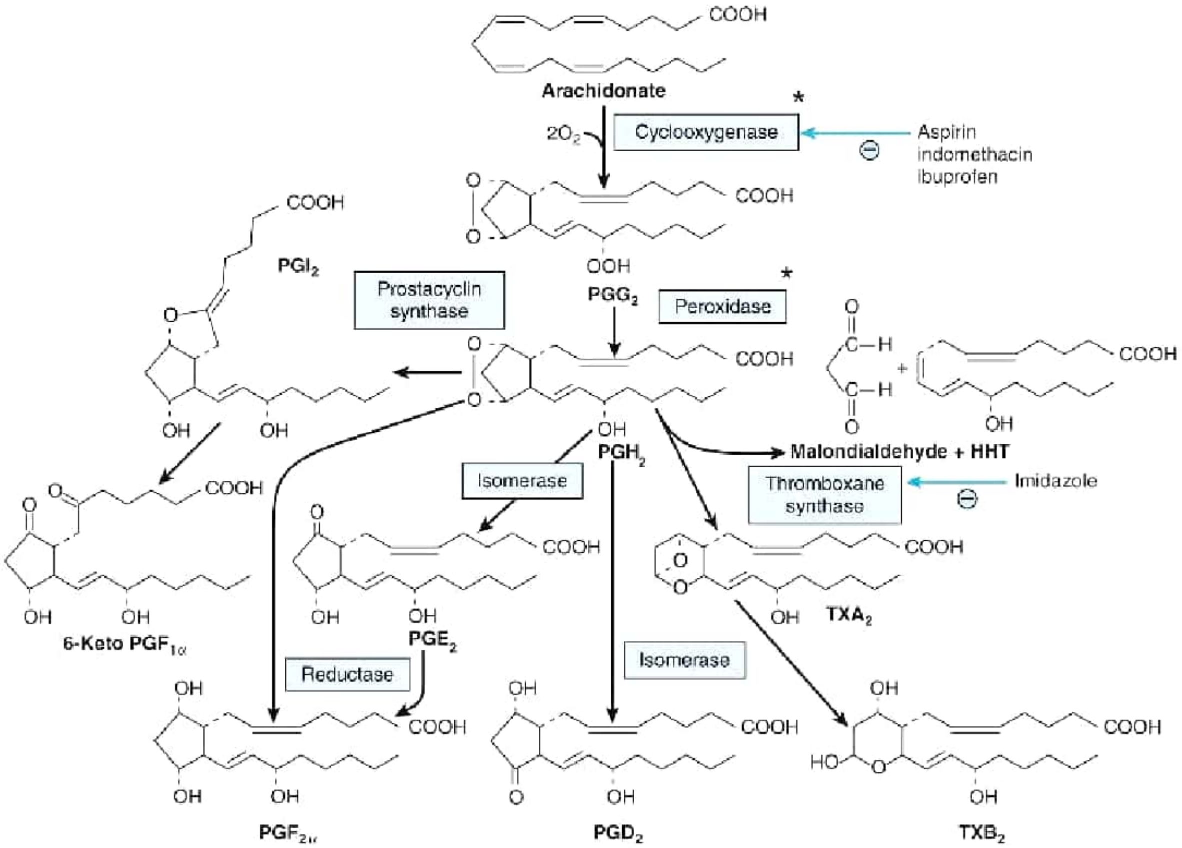
شـدن پروسـتاگلاندین‌ها، به‌وسـیله ۱۵- هیدروکسـی پروسـتاگلاندین هیدروژنـاز بسـیار سـریع اسـت. مهـار کـردن فعالیـت این آنزیـم به‌وسـیله سولفاسـالازین و یا ایندومتاسـین، می‌توانـد نمیه عمـر پروسـتاگلاندین‌ها را در بـدن طولانـی می‌کنـد.

لوکوترین‌هـا و لیپوکسـیدها از طریـق مسـیر لیپواکسـیژناز تشـکیل می‌شـوند

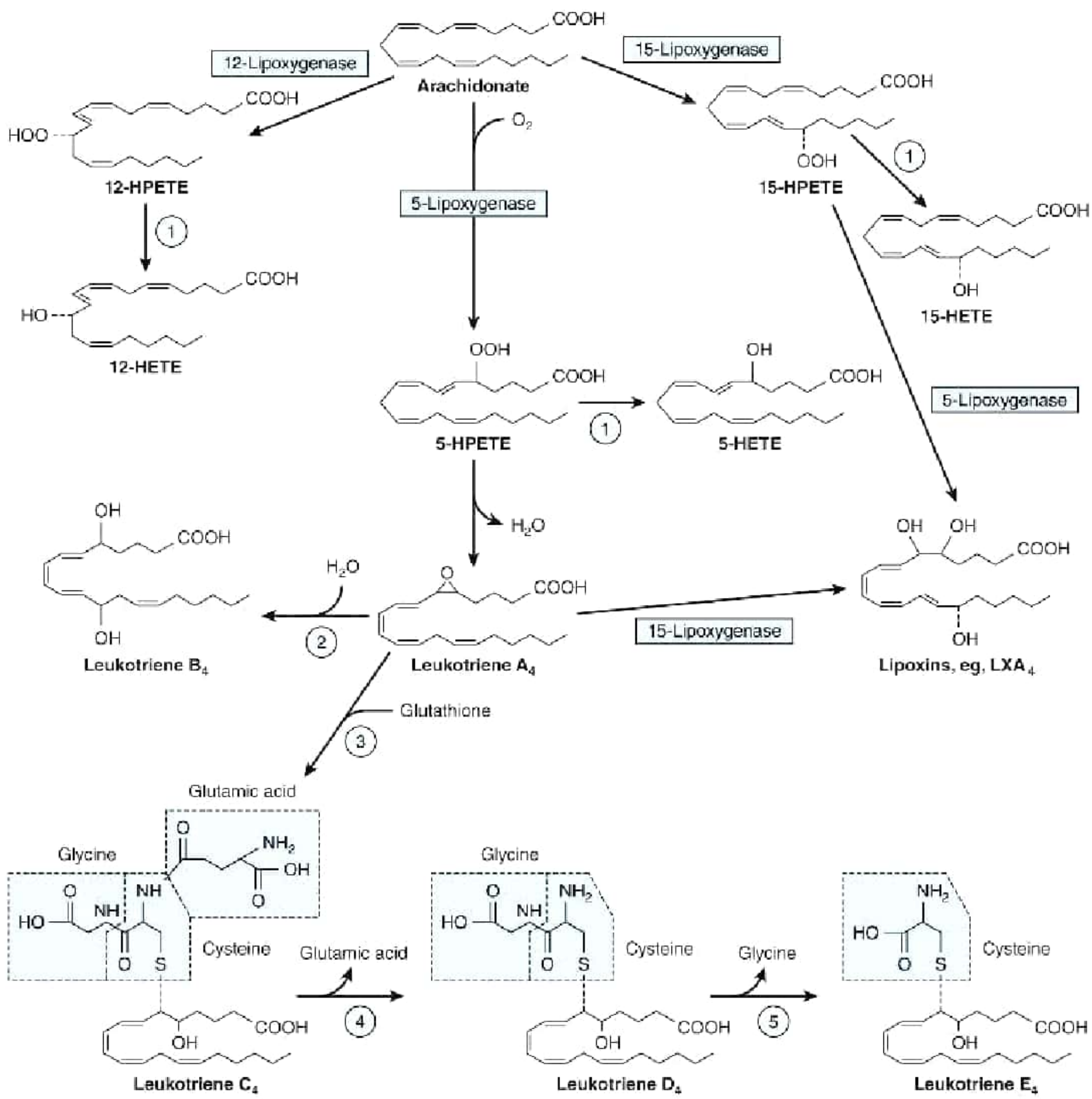
لوکوترین‌ها، خانواده‌ای از تری‌ان‌های کونژوگه هستند که در ایکوزانوئیک اسیدها در لوکوسیت‌ها، و ماکـروفاژها از طریق «مسیر لیپواکسیژناز» در پاسخ به تحریکات ایمونولوژیک و غیر ایمونولوژیک تشکیل می‌شوند. سه نوع متفاوت لیپواکسیژناز (دی‌اکسیژنـاز)، اکسیژن را در جـایگاه‌های ۵، ۱۲ و ۱۵ اسید آراشیدونیک وارد کرده و سبب تشکیل هیدروپـراکسیداز (HPETE) می‌شوند. تنها ۵-لیپواکسیژناز، لوکوترین‌ها را تشکیل می‌دهد. لیپوکسین‌ها خانواده‌ای از تترااِن‌ها هستند که در لوکوسیت‌ها تشکیل می‌شوند لیپوکسین‌ها، از طریق فعالیت ترکیبی بیش از یک لیپواکسیژناز حاصل می‌شوند



شکل ۱۵-۱۴. **سه گروه ایکوزانوئیدها و منشا بیوسنتز آنها (PG، پروستاگلاندین؛ PGI، پروستاسیکلین؛ TX، ترومبوکسان؛ LT، لوکوترین؛ LX، لیوکسین؛ ۱، مسیر سیکلواکسیژناز؛ ۲، مسیر لیپواکسیژناز).** همچنین تعداد کلی پیوندهای دوگانه در مولکول و مجموعه‌هایی که این ترکیبات به آنها متعلق هستند نشان داده شده است.



شکل ۱۶-۱۴. تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌های مجموعهٔ ۲. (PG، پروستاگلاندین، TX، ترومبوکسان، PGI، پروستاسیکلین، HHT، هیدروکسی هپتادکتاتریونات.) هر دوی این جایگاه‌های فعال نشان‌دار شده در آنزیم سیکلواکسیژناز [پروستاگلاندین H سنتاز] شرکت دارند. تبدیل مشابه در پرستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌های مجموعه‌های ۱ و ۳ صورت می‌گیرد).



شکل ۱۷-۱۴. تبدیل آراشیدونیک اسید به لکوترین‌ها و لیپوکسین‌های مجموعهٔ ۴ از طریق مسیر لیپواکسیژناز. برخی تبدیلات مشابه در مجموعه‌های ۳ و ۵ لکوترین‌ها دیده می‌شود. (HPETE، هیدروپروکسی آیکوزاتتراانوئات، HETE، هیدروکسی آیکوزاتتراانوئات.) (۱، پروکسیداز، ۲، لکوترین A_4 اپوکسیدهیدرولاز، ۳، گلوتاتیون – S، ترانسفراز، ۴، گاما – گلوتامیل ترانس پپتیداز، ۵، سیستئینیل – گلایسین دی‌پپتیداز).

سنتز اسید فسفاتیدیک و تری‌گلیسریدها و فسفولیپیدها

بیوسنتز تری‌اسیل گیسرول‌ها

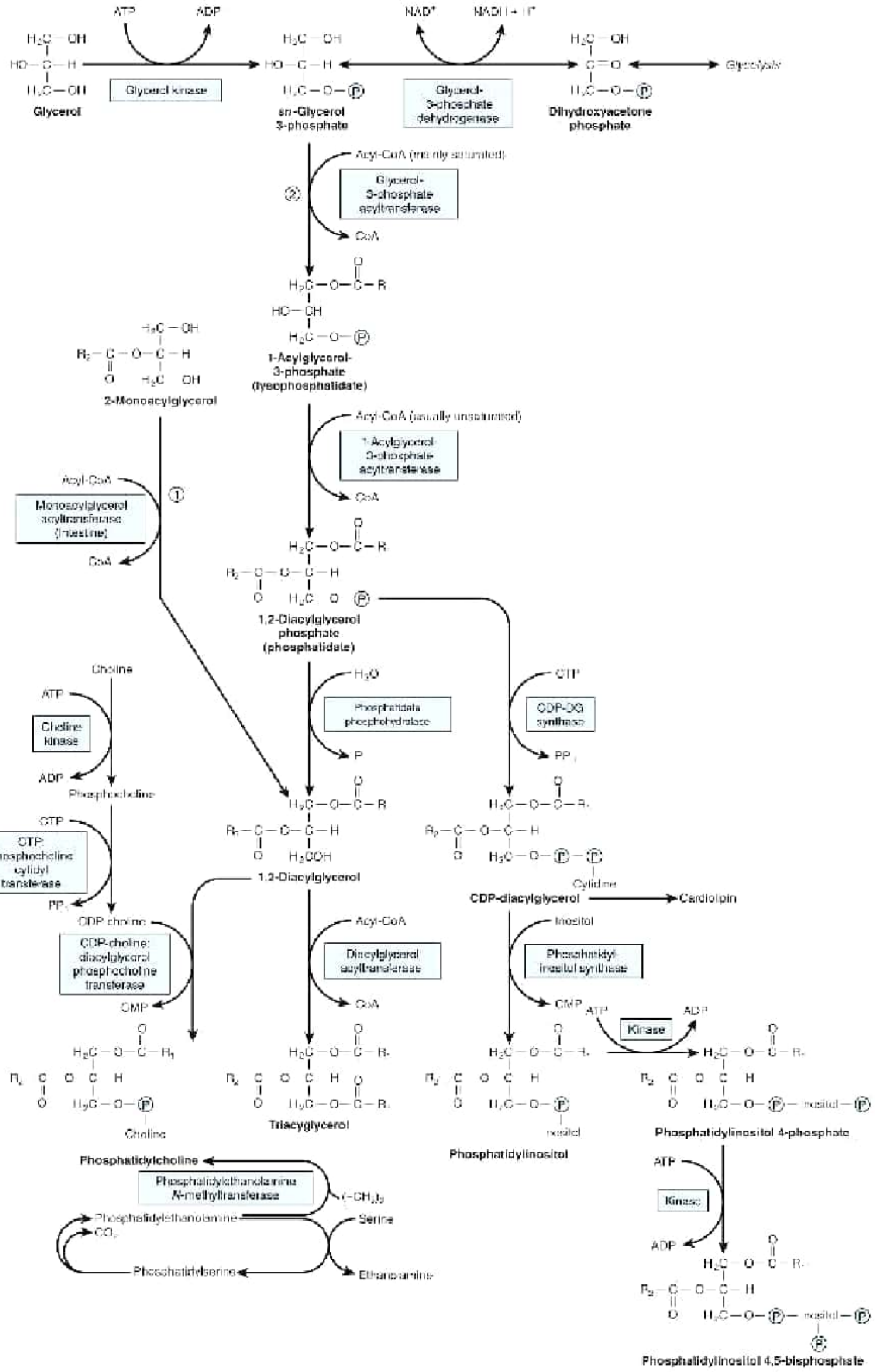
اسیدهای چرب به وسیله آنزیم اسیل CoA– سنتاز فعال و به اسیل CoA– تبدیل می‌شوند، دو مولکول اسیل– CoA با گلیسرول ۳– فسفات ترکیب می‌شوند و فسفاتیدات (۱، ۲– دی‌اسیل گلیسرول فسفات) را به وجود می‌آورند. روند فعال‌سازی در دو مرحله صورت می‌گیرد. کاتالیزور واکنش اول آنزیم گلیسرول –۳– فسفات اسیل ترانسفراز و کاتالیزور واکنش بعدی آنزیم ۱– اسیل گلیسرول –۳– فسفات اسیل ترانسفراز است. سپس فسفاتیدات به وسیله آنزیم فسفاتیدات فسفوهیدولاز به ۱، ۲– دی‌اسیل گلیسرول تبدیل می‌شود. متعاقباً یک مولکول اسیل CoA– دیگر با دی‌اسیل گلیسرول استریفیه و تری‌اسیل گلیسرول تولید می‌شود. کاتالیزور این واکنش آنزیم دی‌اسیل گلیسرول اسیل ترانسفراز است. DGAT (دی‌اسیل گلیسرول اسیل ترانسفراز) مرحله اختصاصی سنتز تری‌اسیل گلیسرول را کاتالیز می‌کند و تصور می‌شود که در بسیاری شرایط محدود کننده سرعت باشد. در مخاط روده، مسیر منواسیل گلیسرول وجود دارد. در این مسیر مونواسیل گلیسرول در حضور آنزیم منواسیل گلیسرول‌اسیل ترانسفراز به ۱، ۲– دی‌اسیل گلیسرول تبدیل می‌شود. بیشتر این آنزیم‌ها در شبکه اندوپلاسمیک سلول قرار دارند؛ اما برخی از آنها مثل آنزیم گلیسرول –۳– فسفات اسیل ترانسفراز در میتوکندری وجود دارند. آنزیم فسفاتیدات فسفوهیدورلاز به‌طور عمده در سیتوزول یافت می‌شود؛ اما در حالت فعال، متصل به غشاء است.

در مسیر بیوسنتز فسفاتیدیل کولین و فسفاتیدیل اتانول‌آمین، ابتدا کولین و اتانول آمین باید به ترتیب به «کولین فعال» و «اتانول آمین فعال» تبدیل شوند. در این فرآیند دو مرحله‌ای، ابتدا این ترکیبات با ATP واکنش می‌دهند و سپس به CTP متصل می‌شوند و سیتیدین دی فسفوکولین (CDP– کولین) یا سیتیدین دی فسفواتانول آمین (CDP– اتانول آمین) را به وجود می‌آورند. سپس کولین یا اتانول آمین موجود در این ترکیبات با ۱، ۲– دی‌اسیل گلیسرول واکنش می‌دهد و به ترتیب فسفاتیدیل کولین یا فسفاتیدیل اتانول آمین تولید می‌شوند.

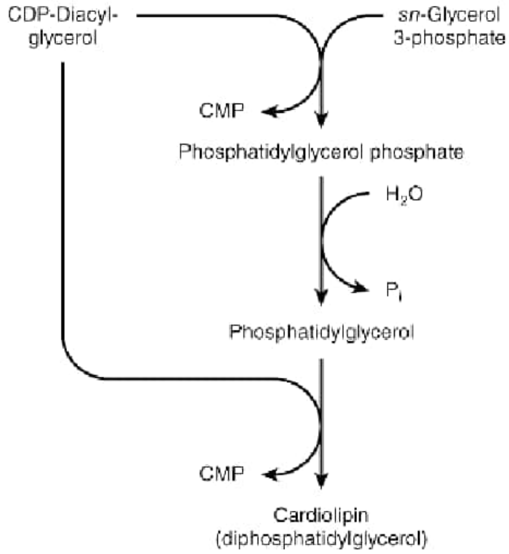
فسفاتیدیل سرین به طور مستقیم از فسفاتیدیل اتانول آمین (از طریق واکنش بین این ترکیب و سرین) تولید می‌شود. فسفاتیدیل سرین می‌تواند از طریق دکربوکسیلاسیون موجب تولید مجدد فسفاتیدیل اتانول آمین شود. مسیر دیگری در کبد فسفاتیدیل‌اتانول آمین را به طور مستقیم به فسفاتیدیل کولین تبدیل می‌کند. این عمل از طریق متیلاسیون مکرر واحد اتانول آمین صورت می‌گیرد. علی‌رغم وجود منابع فوق برای تولید کولین به نظر می‌رسد که این ترکیب در بسیاری از گونه‌های پستانداران یک مادهٔ غذایی ضروری باشد ولی این موضوع در مورد انسان‌ها به اثبات نرسیده است. میزان در دسترس بودن اسیدهای چرب آزاد، روند بیوسنتز تری‌اسیل گلیسرول، فسفاتیدیل کولین و فسسفاتیدیل اتانول‌آمین را تنظیم می‌کند. اسیدهای چرب آزاد در صورتی که در واکنش اکسیداسیون شرکت نکنند، ترجیحاً به فسفولیپیدها تبدیل می‌شوند. اگر اسیدهای چرب مذکور بیش از میزان مور نیاز برای تولید فسفولیپیدها باشد، تری‌اسیل گلیسرول‌ها را به وجود می‌آورند.

تنظیم بیوسنتز تری‌آسیل‌گلیسرول، فسفاتیدیل کولین و فسفاتیدیل اتانول آمین به وسیله میزان در دسترس بودن اسیدچرب آزاد صورت می‌گیرد. اسیدهای چرب آزادی که اکسید نشده‌اند ترجیحاً به فسفولیپیدها تبدیل می‌شوند و هنگامی که نیاز به فسفولیپیدها تأمین می‌شود، برای سنتز تری‌آسیل گلیسرول مورد استفاده قرار می‌گیرند.

کاردیولیپین (دی فسفاتیدیل گلیسرول) یک نوع از فسفولیپیدهای موجود در میتوکندری است. این ترکیبات از CDP– دی‌آسیل گلیسرول و گلیسرول ۳– فسفات سنتز می‌شوند. کاردیولیپین (موجود در غشای داخلی میتوکندری) خصوصاً برای عمل کردن ناقل فسفات و فعالیت آنزیم سیتوکروم اکسیداز مورد نیاز است.



شکل ۱۸-۱۴. بیوسنتز تری‌اسیل گلیسرول و فسفولیپیدها. ۱= مسیر مونواسیل گلیسرول، ۲= مسیر گلیسرول فسفات.فسفاتیدیل اتانول آمین ممکن است از اتانول آمین تولید شود. این عمل از طریق مسیری انجام می‌شود که مشابه مسیر تولید فسفاتیدیل کولین از کولین است.

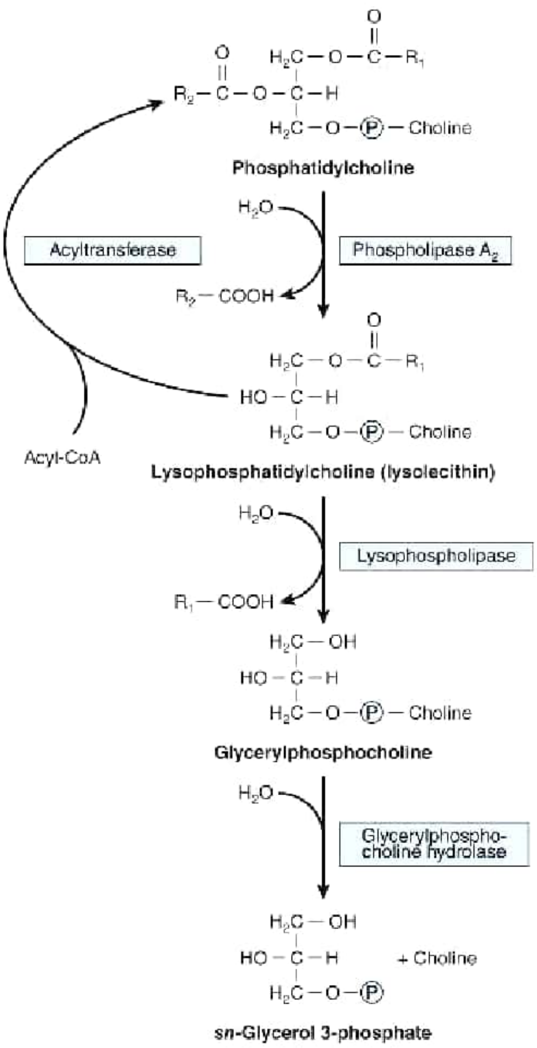


شکل ۱۹-۱۴. بیوسنتز کاردیولیپین.

سنتز اسفنگولیپیدها

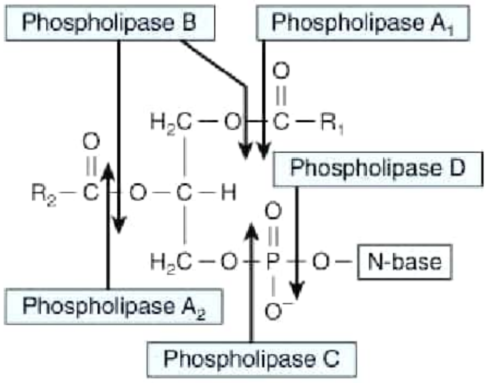
ساده‌ترین گلیکواسنفگولیپیدها (سربروزیدها) گالاکتوزیل سرآمید (GalCer) و گلوکوزیل سرآمید GlcCer هستند. گالاکتوزید سرامید (GalCer) لیپید اصلی میلین است؛ در حالی که GalCer گلیکواسفنگولیپید اصلی در بافت‌های غیرعصبی است و پیش‌ساز اکثر گلیکواسفنگولیپیدهای پیچیده‌تر است. گالاکتوزیل سرآمید از واکنش بین سرآمید و UDPGal تولید می‌شود. UDPGal از اپیمریزاسیون UDPGlc ایجاد می‌شود. سپس گالاکتوزیل سرآمید با ′۳–فسفوآدنوزین –′۵–فسفوسولفات (PAPS؛ «سولفات فعال») واکنش می‌دهد و سولفوگالاکتوزیل سرآمید تولید می‌شود. PAPS در مسیر بیوسنتز سولفولیپیدهای دیگر (سولفو گالاکتو گلیسرولیپید و سولفات استروئید) نیز دخالت دارد. گانگلیوزیدها از سرآمید سنتز می‌شوند. سنتز این ترکیبات از طریق افزوده شدن قندهای فعال (مثلاً UDPGlc و UDPGal) و اسید سیالیک (معمولاً اسید N– استیل نور امینیک) در چند مرحله صورت می‌گیرد. تعداد زیادی از گانگلیوزیدهای دارای وزن مولکولی بیشتر نیز ممکن است تولید شوند. اکثر آنزیم‌های گلیکوزیل ترانسفراز (آنزیم‌های انتقال‌دهنده قندها از قندهای نوکلئوتیدی) در دستگاه گلژی وجود دارد.

گلیکواسفنگولیپیدها اجزایی تشکیل‌دهندۀ لایه خارجی غشاء پلاسمایی هستند ولذا ممکن است در چسبندگی سلولی[1] و شناخت سلولی[2] نقش مهمی داشته باشند. بعضی از این ترکیبات آنتی‌ژن هستند (مثلاً مواد گروه خونی ABO). برخی از گانگلیوزیدها به عنوان گیرنده‌های سموم باکتری‌ها عمل می‌کند (مثلاً به عنوان گیرنده سم وبا که پس از اتصال سم به آن، آنزیم آدنیلیل سیکلاز را فعال می‌کند).

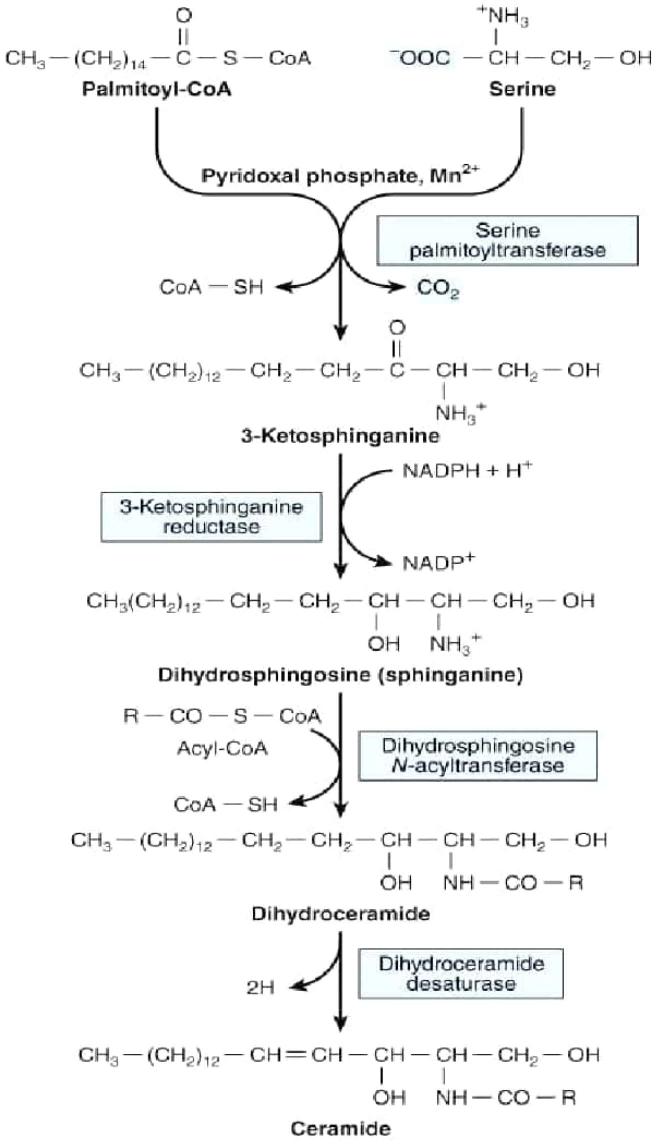


شکل ۲۰-۱۴. متابولیسم فسفاتیدیل کولین (لسیتین)

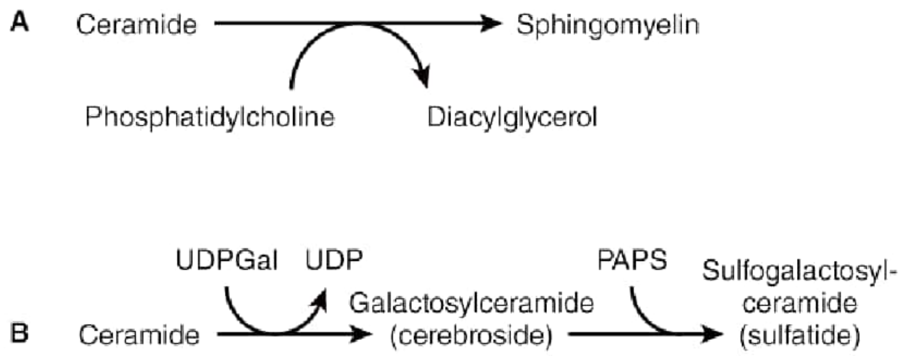
1. Cell adhesion
2. Cell recogntion



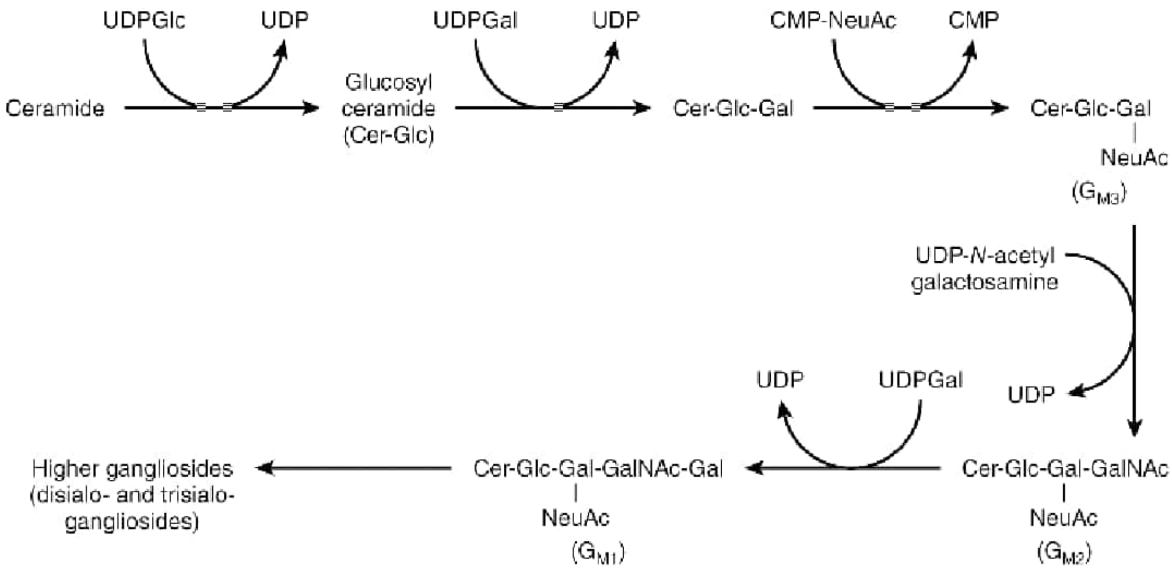
شکل ۲۱-۱۴. محل هیدرولیز آنزیم‌های فسفولیپاز بر سوبسترای فسفولیپید



شکل ۲۲-۱۴. سنتز سرامید



شکل ۲۳-۱۴. بیوسنتز (A) ، اسفنگومیلین (B)، گالاکتوزیل سرامید و مشتقل سولفوی آن (PAPS، «سولفات فعال». آدنوزین ۳ –فسفات– ۵ فسفوسولفات).



شکل ۲۴-۱۴. بیوسنتز گانگلیوزیدها (N=NeUAC– استیل نورامینیک اسید).

جدول ۴-۱۴. نمونه‌هایی از اسفنگولیپیدوزها

بیماری	کمبود آنزیمی	چربی تجمع یابنده	نشانه‌های بالینی
بیماری تی – ساکس (Tay–sachs dis.)	هگزوز آمینیداز A	Cer–Glc –Gal(NeuAc) ÷ GalNAc گانگلیوزید GM2	عقب‌ماندگی ذهنی، کوری، ضعف عضلانی
بیماری فابری (Fabry's dis.)	α– گالاکتوزیداز	Cer–Glc–Gal ÷ Gal گلوبوتریا وسیل سرآمید	بثورات جلدی، نارسایی کلیه (فقط مردها کلیه علایم را نشانه می‌دهند؛ وابسته به X مغلوب).

ادامه جدول ۴-۱۴.

بیماری	کمبود آنزیمی	چربی تجمع یابنده	نشانه‌های بالینی
لکودیستروفی متاکروماتیک	آریل سولفاتاز A	$Cer-Glc \div OSO_2$ ۳- سولفوگالاکتوزیل سرامید	عقب‌ماندگی ذهنی و اختلالات روانی در بالغین؛ دمیلیناسیون.
بیماری کرابه (Krabbe's dis.)	β - گالاکتوزیداز	$Cer \div -Gal$ گالاکتوزیل سرآمید	عقب‌ماندگی ذهنی؛ میلین تقریباً وجود ندارد.
بیماری گوشه (Gaucher's dis.)	β - گلوکوزیداز	$Cer \div -Glc$ گلوکوزیل سرآمید	بزرگ شدن کبد و طحال، خوردگی استخوان‌های دراز، عقب‌ماندگی ذهنی در شیرخواران.
بیماری نیمن - پیک (Nieman – pick dis.)	اسفنگومیلیناز	$Cer \div P-choline$ اسفنگومیلین	بزرگ شدن کبد و طحال، عقب‌ماندگی ذهنی؛ مرگ در ابتدای زندگی.
بیماری فاربر (Farber's dis.)	سرآمیداز	$Acyl \div sphingosine$ سرآمید	خشونت صدا، درماتیت، تغییر شکل اسکلتی، عقب ماندگی ذهنی؛ مرگ در ابتدای زندگی.

مخفف‌ها: NeuAc= N- استیل نورامینیک اسید؛ Cer = سرآمید؛ Glc= گلوکز؛ Gal= گالاکتوز؛ ÷ = محل اثر آنزیم معیوب.

بیوسنتز کلسترول

منشأ همه اتم‌های کربن کلسترول از استیل CoA است. روند بیوسنتز کلسترول را می‌توان به پنج مرحله تقسیم کرد:

(۱) سنتز موالونات از استیل -CoA. (۲) تولید واحدهای ایزوپرنوئید از موالونات بر اثر از دست دادن CO_2. (۳) ترکیب شش واحد ایزوپرنوئید با هم و تولید ترکیب واسطه‌ی به نام اسکوالن. (۴) حلقوی شدن اسکوالن به منظور ایجاد لانوسترول (استروئید مادر). (۵) تولید کلسترول از لانوسترول.

مرحله ۱. تولید- HMG-CoA و موالونات[1] از:

1. Mevalonate

HMG-CoA (۳- هیدروکسی -۳- متیل گلوتاریل - CoA) به‌وسیله واکنش‌هایی که در میتوکندری برای سنتز اجسام کتونی مورد استفاده قرار می‌گیرند، تولید می‌شود. اما چون سنتز کلسترول در خارج از میتوکندری صورت می‌گیرد، این دو مسیر از یکدیگر مجزا هستند. در ابتدا دو مولکول استیل - CoA با هم ترکیب می‌شوند و استواستیل - CoA را تولید می‌کنند. کاتالیزور این واکنش آنزیم تیولاز سیتوزولی است. استواستیل - CoA با یک مولکول استیل - CoA دیگر ترکیب می‌شود تا HMG-CoA تولید شود؛ کاتالیزور این واکنش آنزیم HMG-CoA سنتاز است.

HMG-CoA به‌وسیله NADPH احیا و به موالونات تبدیل می‌شود. کاتالیزور این مرحله آنزیمی به نام HMG-CoA ردوکتاز است. به نظر می‌رسد که این آنزیم کاتالیزور

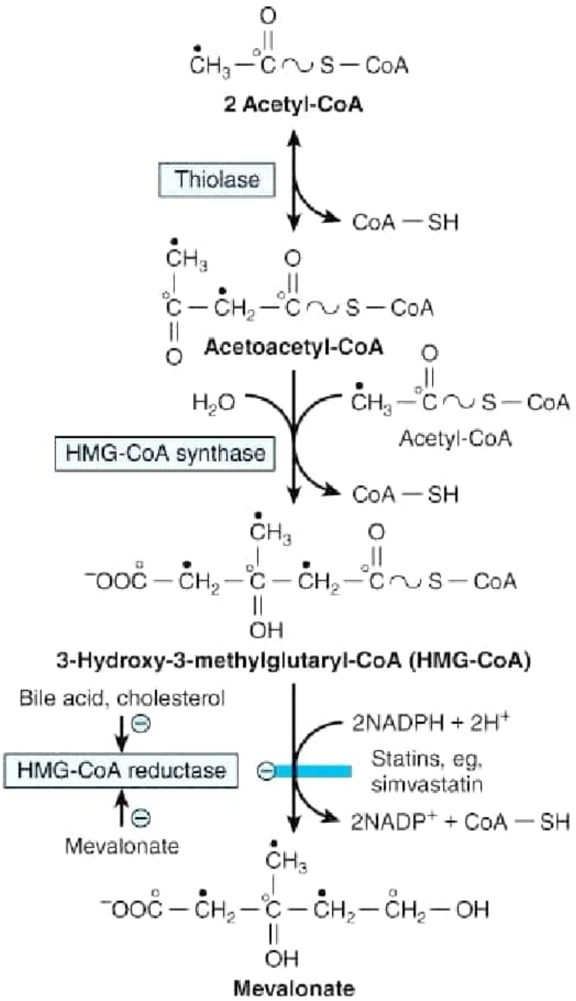
مرحلهٔ محدود کننده سرعت سنتز کلسترول در مسیر سنتز آن باشد. همچنین این آنزیم محل اثر بیشترین تعداد داروها از دسته داروهای مؤثر درکاهش کلسترول (استاتین‌ها که مهار کنندهٔ HMG–CoA ردوکتاز هستند) می‌باشد.

مرحله ۲. تولیدواحدهای ایزوپرنوئید: موالونات از طریق سه آنزیم کیناز، به‌وسیله ATP، فسفریله می‌شود و بعد از دکربوکسیلاسیون، ایزوپرنوئید (ایزوپرنوئید دی‌فسفات) ایجاد می‌شود.

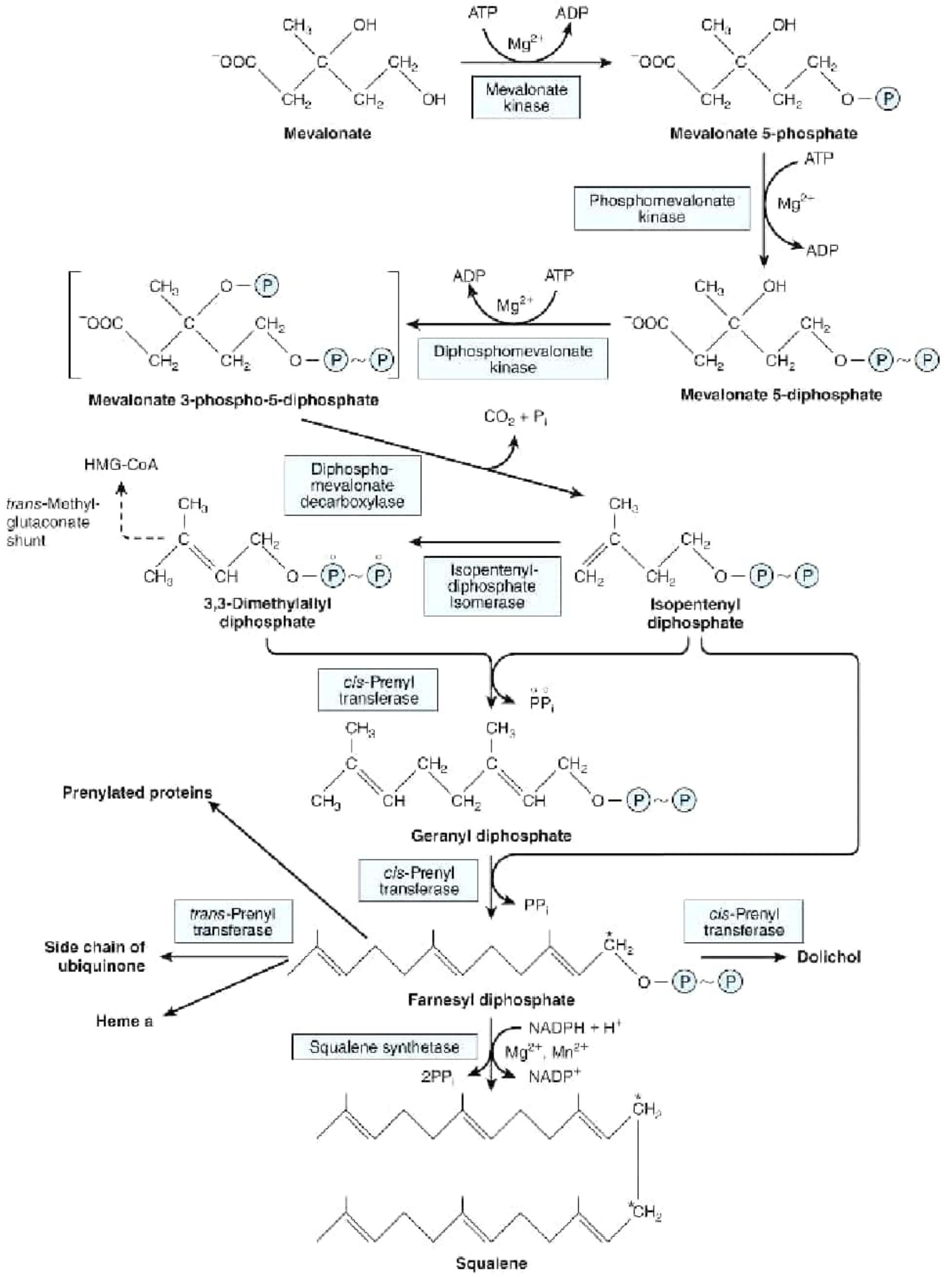
مرحله ۳. تولید اسکوالن از شش واحد ایزوپرنوئید: ایزوپنتنیل دی‌فسفات با جابجایی پیوند دوگانه، ایزومر شده، دی‌متیل آلیل دی‌فسفات را به‌وجود می‌آورد. سپس این ترکیب با یک مولکلول ایزوپنتنیل پیروفسفات دیگر ترکیب می‌شود، تا ترکیب واسطهٔ ده کربنی به نام ژرانیل دی‌فسفات تولید شود. از ترکیب ژرانیل پیروفسفات با یک مولکول ایزوپنتنیل پیروفسفات دیگر فارنسیل دی‌فسفات تولید می‌شود. دو مولکول فارنسیل دی‌فسفات از انتهای فسفاتی خود با یکدیگر ترکیب می‌شوند. و اسکوالن را به‌وجود می‌آورند. در این واکنش ابتدا پیروفسفات حذف می‌شود، تا پره‌اسکوالن‌دی‌فسفات تولید شود؛ سپس NADPH این ترکیب را احیا می‌کند و یک مولکول پیروفسفات دیگر حذف می‌شود.

مرحله ۴. تولید لانوسترول: اسکوالن می‌تواند چین بخورد و ساختمانی کاملاً شبیه هستهٔ استروئید را ایجاد می‌نماید. پیش از بسته شدن حلقه اسکوالن، آنزیم اسکوالن اپوکسیداز (آنزیم اکسیداز چندکاره موجود در شبکه اندوپلاسمیک) این ترکیب را به اسکوالن ۲، ۳– اپوکسید تبدیل می‌کند. به هنگام حلقوی شدن اسکوالن، گروه متیل متصل به C_{14} به C_{13} و گروه متیل متصل به C_8 به C_{14} منتقل می‌شود. کاتالیزور این واکنش‌ها آنزیم اکسیدواسکولن لانوسترول سیکلاز است.

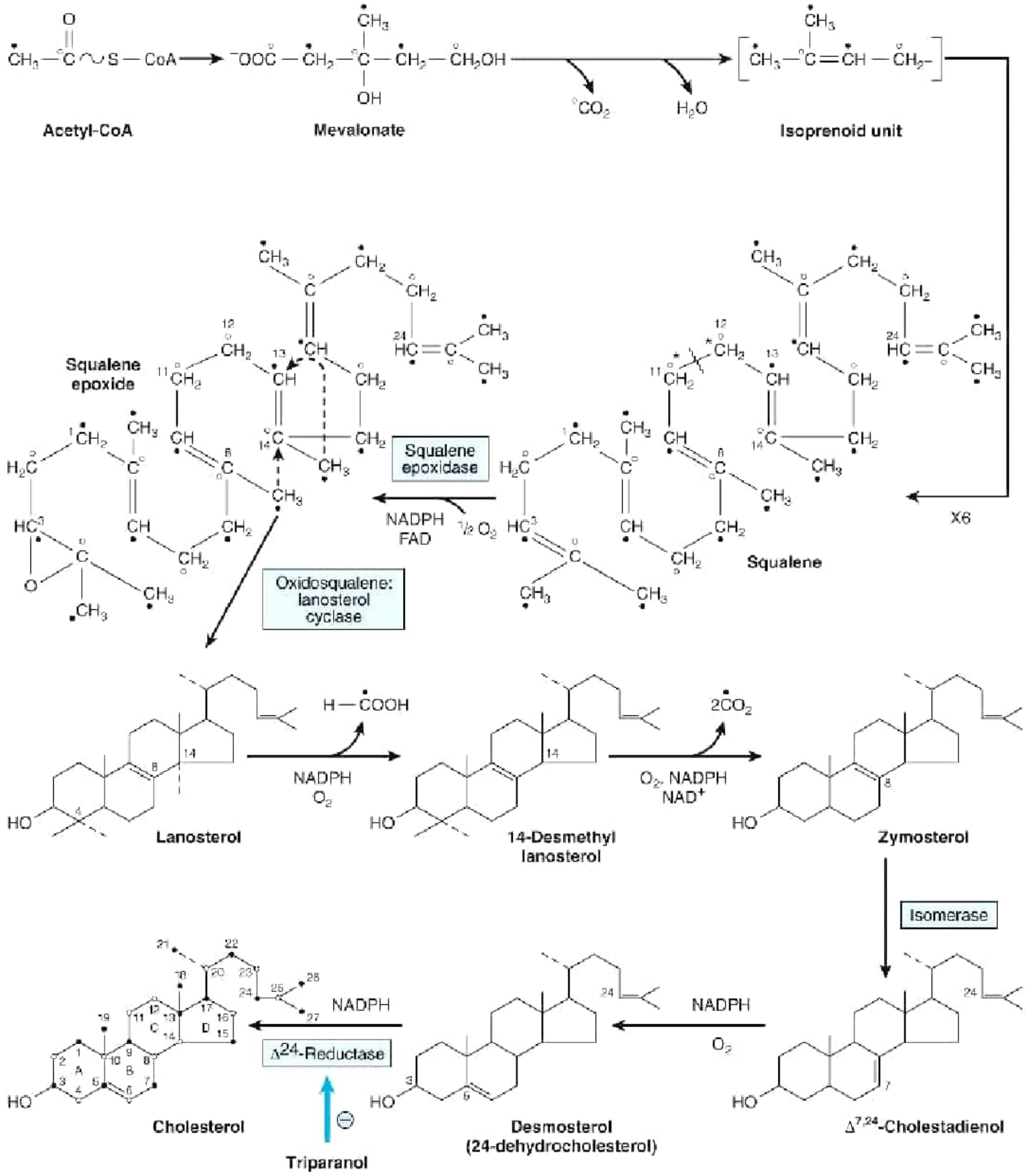
مرحله ۵. تولید کلسترول: در این مـرحلهٔ پایانی در در غشای شبکهٔ آندوپلاسمیک از لانوسترول، کلسترول تولید می‌شود. این عمل با ایجاد تغییر در هستهٔ استروئید و زنجیره جانبی همراه است. گروه‌های متیل موجود برروی کربن ۱۴ و ۴ برداشته می‌شوند تا ۱۴– دمتیل لانوسترول وسپس زیموسترول را به‌وجود آورند. با جابه‌جایی پیوند دوگانه موجود در زیموسترول در دو مرحله، از موقعیت بین C_8 و C_9 به موقعیت بین C_5 و C_6، دسموسترول تولید می‌شود. در نهایت با احیا شدن پیوند دوگانه موجود در زنجیره جانبی، کلسترول تولید می‌شود.



شکل ۲۵-۱۴. بیوسنتز موالونات. HMG–CoA ردوکتاز به وسیله استاتین‌ها مهار می‌شود. نقاط توپر و توخالی سرنوشت هریک از اتم‌های کربن جزء استیل از ترکیب استیل – CoA را نشان می‌دهند.



شکل ۱۴-۲۶. **بیوسنتز اسکوالن، یوبیکوئینون، دولیکول و دیگر مشتقات پلی‌ایزوپرن (HMG=۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوتاریل).** یک واحد فارنسیل در هِم a سیتوکروم اکسیداز وجود دارد. کربن علامت‌گذاری شده*، در ساختمان اسکوالن در موقعیت ۱۱ یا ۱۲ قرار می‌گیرد. آنزیم اسکوالن سنتتاز آنزیم میکروزومی است. تمامی دیگر آنزیم‌های نشان داده شد پروتئین‌های سیتوزولی محلول هستند و برخی از انواع آنها در پراکسی‌زوم‌ها وجود دارند.



شکل ۲۷-۱۴. بیوسنتز کلسترول. موقعیت‌های شماره‌گذاری شده مربوط به هستهٔ استروئید هستند. دایره‌های توپر و توخالی نشان دهندهٔ سرنوشت هر یک از کربن‌ها در جز، استیل از استیل CoA- هستند.
* به نشان‌دار بودن اسکوالن در شکل قبل اشاره می‌کند.

سؤالات فصل چهاردهم

۱. در ساختمان کدام‌یک از فسفولیپیدهای زیر پیوند اتری وجود دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) کاردیولیپین
ب) پلاسمالوژن
ج) لسیتین
د) سفالین

۲. در کمبود کدام‌یک اکسیداسیون اسیدهای چرب مختل می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) کولین
ب) کارنیتین
ج) کراتین
د) اینوزیتول

۳. کدام‌یک نقطه ذوب بیشتری دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) اسید لینولئیک
ب) اسید لینولنیک
ج) اسید استئاریک
د) اسید پالمیتیک

۴. آنزیم LCAT همراه کدام لیپوپروتئین زیر است؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) LDL
ب) HDL
ج) VLDL
د) شیلومیکرون

۵. کمبود کارنیتین باعث اختلال کدام فرایند می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب
ب) تولید اجسام کتونی
ج) سنتز پالمیتات
د) ورود اسیدهای چرب به سلول

۶. محصول کدام‌یک از فسفولیپازهای زیر پیش‌ساز پروستاگلاندین‌ها است؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) A1
ب) A2
ج) C
د) D

۷. کدام‌یک بیشترین تأثیر را در افزایش سیالیت غشا در دمای فیزیولوژیک دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) اسید اولئیک
ب) کلسترول استریفیه
ج) اسید لینولئیک
د) اسید پالمیتیک

۸. سندرم زجر تنفسی (RDS) در نوزادان نارس در اثر کمبود کدام ترکیب به وجود می‌آید؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) فسفاتیدیل اینوزیتول
ب) فسفاتیدیل کولین
ج) گانگلیوزید
د) پروستاگلاندین

۹. کدام‌یک موجب تجزیه تری‌گلیسیریدها در بافت چربی می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) لیپاز حساس به هورمون
ب) لیپوپروتئین لیپاز
ج) لیپاز پانکراس
د) لیپاز کبدی

۱۰. در الکتروفروگرام لیپوپروتئین‌های سرم، کدام باند مربوط به VLDL است؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) پره بتا
ب) بتا
ج) آلفا
د) گاما

۱۱. تولید اسیدهای چرب دی‌کربوکسیلیک، طی کدام اکسیداسیون صورت می‌گیرد؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) آلفا
ب) بتا
ج) گاما
د) امگا

۱۲. لیپولیز در بافت چربی به‌وسیله تمام هورمون‌های زیر فعال می‌شود به‌جز؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) کورتیزول
ب) هورمون رشد
ج) اپی‌نفرین
د) انسولین

۱۳. کدام‌یک دارای مقدار زیادی تری آسیل گلیسرول است و به‌وسیله چربی و عضله از خون برداشت می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) HDL
ب) LDL
ج) IDL
د) VLDL

۱۴. غلظت اجسام کتونی در کدام شرایط افزایش می‌یابد؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) مصرف پروتئین‌ها
ب) مصرف چربی در غیاب کربو هیدرات
ج) مصرف گلوکز به‌عنوان سوخت اصلی
د) کاهش مصرف اسیدهای چرب

۱۵. کدام مسیر زیر H^+ و NADPH را به‌عنوان کوفاکتور احتیاج دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب
ب) بیوسنتز اسیدهای چرب
ج) تشکیل اجسام کتونی
د) انتقال اسیدهای چرب

۱۶. همه موارد زیر در مورد داروهای کاهنده لیپید صحیح است به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) استاتین‌ها آنزیم HMG-COA ردوکتاز را مهار می‌کنند.
ب) Ezetimibe باعث مهار جذب کلسترول از روده می‌شود.
ج) کلوفیبرات باعث کاهش ترشح VLDL می‌شود.
د) نیکوتینیک اسید، آنزیم لیپوپروتئین لیپاز را غیرفعال می‌کند.

۱۷. فسفولیپید اصلی سورفاکتانت کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) لسیتین
ب) فسفاتیدیل اینوزیتول
ج) دی پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین
د) سفالین

۱۸. استیل COA مورد نیاز برای بیوسنتز اسیدهایی چرب در سیتوزول به‌وسیله کدام‌یک تأمین می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) لاکتات　　ب) سیترات
ج) مالات　　د) اگزالو استات

۱۹. در صورت جداشدن فسفوکولین از اسفنگومیلین، کدام ترکیب ایجاد می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) لسیتین　　ب) سرامید
ج) سفالین　　د) سربروزید

۲۰. همه موارد برای کاتابولیسم اسیدهای چرب در میتوکندری لازم هستند به‌جز؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) کوآنزیم A　　ب) کارنیتین
ج) NADPH　　د) FAD

۲۱. کدام‌یک پیش‌ساز اجسام کتونی در کبد است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) لاکتات　　ب) شیلومیکرون
ج) آلانین　　د) اسید چرب

۲۲. استیل COA کربوکسیلاز به‌وسیله پروتئین کیناز وابسته به AMP (AMPK) فسفریله و غیرفعال می‌شود. کدام‌یک از هورمون‌های زیر در فعال‌شدن AMPK نقش دارند؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) هورمون رشد　　ب) انسولین
ج) گلوکاگون　　د) تیروکسین

۲۳. کدام‌یک در ساختمان خود دارای پیوند اتری است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) پلاسمالوژن
ب) کاردیولیپین
ج) لیزو فسفولیپید
د) واکس

۲۴. در فردی که دچار نقص در گیرنده **apo B** ۱۰۰ است. کدام لیپوپروتئین در خون افزایش می‌یابد؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) شیلومیکرون　　ب) VLDL
ج) LDL　　د) HDL

۲۵. بیماری با یک اختلال متابولیک با مصرف اسید چرب با زنجیره متوسط و کوتاه (کمتر از ۱۲ کربن) بهبود پیدا کرده است. احتمال کدام اختلال وجود دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز I
ب) اسیل COA سنتتاز
ج) HMG-COA دهیدروژناز
د) استیل COA کربوکسیلاز

۲۶. بیماری به‌دلیل اختلال در سنتز یکی از فسفولیپیدهای زیر دچار اختلال میتوکندری و نارسایی قلبی شده است. نقص کدام‌یک محتمل‌تر است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) فسفاتیدیل سرین　ب) لسیتین
ج) کاردیولیپین　د) فسفاتیدیل اینوزیتول

۲۷. آنزیم کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز I به‌وسیله کدام‌یک مهار می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) کارنیتین　ب) گلوکاگون
ج) اسیل COA　د) مالونیل COA

۲۸. کدام‌یک از آپوپروتئین‌های زیر به‌عنوان بخش انتگرال LDL وجود دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) E　ب) C
ج) B100　د) B48

۲۹. کدام‌یک در کاهش کشش سطحی ریه نقش دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) فسفاتیدیل اینوزیتول　ب) فسفاتیدیل اتانول آمین
ج) فسفاتیدیل سرین　د) فسفاتیدیل کولین

۳۰. کدام‌یک آنزیم لسیتین کلسترول اسیل ترانسفراز (LCAT) را فعال می‌کند؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) A - I　ب) B-۱۰۰
ج) C – II　د) E

۳۱. استیل‌کوآ مورد نیاز برای سنتز اسید چرب، به چه فرمی به سیتوزول وارد می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) مالات　ب) سیترات
ج) اگزالو استات　د) پیرووات

۳۲. کدام‌یک برای استریفیکاسیون کلسترول در جریان خون لازم است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) A–I　ب) C–II
ج) B-۱۰۰　د) B-۴۸

پاسخ‌نامه فصل چهاردهم

سؤال	پاسخ	سؤال	پاسخ	سؤال	پاسخ	سؤال	پاسخ
۱	ب	۹	الف	۱۷	ج	۲۵	الف
۲	ب، د	۱۰	الف	۱۸	ب	۲۶	ج
۳	ج	۱۱	د	۱۹	ب	۲۷	د
۴	ب	۱۲	د	۲۰	ج	۲۸	ج
۵	الف	۱۳	د	۲۱	د	۲۹	د
۶	ب	۱۴	ب	۲۲	ج	۳۰	الف
۷	ج	۱۵	ب	۲۳	الف	۳۱	ب
۸	ب	۱۶	د	۲۴	ج	۳۲	الف

فصل ۱۵

ویتامین ها

ویتامین‌های محلول در چربی

ویتامین A

رتینوئیدها و کاروتنوئیدها فعالیت ویتامین Aدارند. رتینوئیدها شامل رتینول ، رتینالدئید و رتینوئیک اسید هستند. کاروتنوئیدها که در گیاهان یافت می‌شوند، شامل کاروتن و ترکیبات مربوط که بسیاری از آنها پیش‌ساز ویتامین A هستند، به‌طوری‌که می‌توانند تقسیم شوند تا رتینالدئید و رتینوئیک اسید را تشکیل دهند. آلفا، بتا و گاما کاروتن‌ها و کریپتوگزانتین به طور کمی مهم‌ترین کاروتنوئیدهای پیش‌ساز ویتامین Aهستند.

جدول ۱-۱۵. ویتامین‌ها

بیماری‌های کمبود	وظایف	ویتامین
شب‌کوری، گزوفتالمی، کراتینیزه شدن پوست	پیگمان‌های بینایی در شبکیه، تنظیم بروز ژن و تمایز سلولی بتا کاروتن یک آنتی‌اکسیدان است.	A رتینول b ـ کاروتن
ریکتز = مینرالیزه شدن ضعیف استخوان استئومالاسی = دِمینرالیزه شدن استخوان	حفظ بالانس کلسیم، جذب کلسیم از روده را افزایش می‌دهد تنظیم بیان ژن‌ها و تمایز سلولی	۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی‌کوله کلسیفرول (D_3)
بسیار نادر، اختلال جدی نورولوژیک	آنتی‌اکسیدان به خصوص در غشاء سلولی، در تبادل پیام‌ها بین سلول‌ها نقش دارد.	E توکوفرول، توکوترینول
تضعیف انعقاد خون، بیماری‌های خونریزی دهنده	کوآنزیم ساخت گاما ـ کربوکسی گلوتامات در آنزیم‌های انعقاد خون و ماتریکس استخوان	K فیلوکینون، مناکینون
آسیب عصب محیطی (بربری) یا آسیب سیستم اعصاب مرکزی (سندرم ورنیکه ـ کورساکوف)	کوآنزیم پیروات و آلفاکتوگلوتارات دهیدروژناز و ترانس‌کتولاز نقش ضعیف در انتقال ایمپالس عصبی	تیامین B_1
ضایعات گوشه دهان، لب‌ها و زبان، درماتیت سبوریک	کوآنزیم واکنش‌های اکسید و احیا، گروه پروستتیک فلاوپروتئین‌ها	ریبوفلاوین B_2

ادامه جدول ۱-۱۵.

بیماری‌های کمبود	وظایف	ویتامین
پلاگر، درماتیت حساس به نور، افسردگی سایکوتیک	کوآنزیم واکنش‌های اکسید و احیاء، بخش functional NAD و NADP، در تنظیم کلسیم داخل سلولی و تبادل پیام‌ها بین سلول‌ها نقش دارد.	نیاسین، نیکوتینیک اسید، نیکوتینامید
اختلال متابولیسم اسیدهای آمینه، تشنج	کوآنزیم ترانس آمیناسیون و دکربوکسیلاسیون آمینواسیدها و گلیکوژن فسفوریلاز، نقش در عمل هورمون‌های استروئیدی	پیریدوکسین B_6
کم‌خونی مگالوبلاستیک	کوآنزیم انتقال قطعه‌های یک کربنه	اسید فولیک (BC)
آنمی‌بدخیم، آنمی‌مگالوبلاستیک با دژنره‌شدن نخاع	کوآنزیم انتقال قطعه‌های یک کربنه و متابولیسم اسید فولیک	کوبالامین B_{12}
	بخش functional کوآنزیم A و پروتئین‌های حامل آسیل، سنتز اسیدهای چرب و متابولیسم آنها	اسید پانتوتنیک
درماتیت، درد عضلات	کوآنزیم واکنش‌های کربوکسیلاسیون در گلوکونئوژنز و ساخت اسیدهای چرب، در تنظیم چرخه سلولی نقش دارد.	بیوتین H
اسکوروی، تضعیف التیام زخم، از بین رفتن سیمان دندان، خونریزی زیرپوستی	کوآنزیم در هیدروکسیلاسیون پرولین و لیزین در سنتز کلاژن آنتی‌اکسیدان، جذب آهن	اسید آسکوربیک C

ویتامین A در بینایی نقش دارد. در شبکیه، رتینالوئید به عنوان گروه پروستتیک[1] پروتئین‌های حساس به نور اُپسین[2] فعالیت می‌کند و رودوپسین[3] (سلول‌های استوانه‌ای) و یدوپسین (سلول‌های مخروطی) می‌کند. هر سلول مخروطی فقط حاوی یک نوع اپسین و به یک رنگ حساس است.

جذب نور به وسیله رودوپسین باعث می‌شود ۱۱ـ سیس رتینالدئید به رتینالدئید تمام ترانس ایزومره شود و تغییر شکلی[4] در اُپسین ایجاد شود.

این مسئله باعث آزاد شدن رتینالدوئید از پروتئین و شروع ایمپالس عصبی می‌شود.

مهم‌ترین وظیفه ویتامین A کنترل تمایز سلولی[1] و جایگزینی سلول هاست. رتینوئیک اسید تمام ـ ترانس و ۹ ـ سیس، رشد و تکامل و تمایز سلولی را تنظیم می‌کنند.

1. Prosthetic
2. Opsin
3. Rhodopsin

4. wnformation

ویتامین D

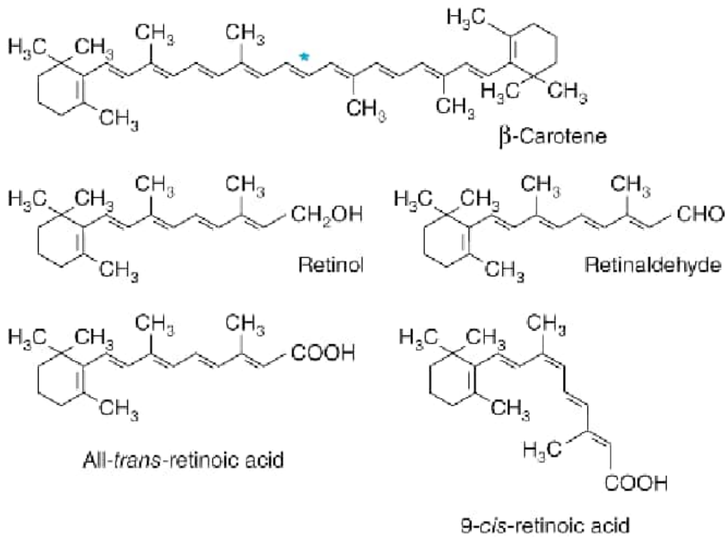
ویتامین D به طور مطلق ویتامین نیست. چون می‌تواند در پوست ساخته شود و در بیشتر موارد منبع اصلی ویتامین پوست است.

ویتامین D در پوست ساخته می‌شود. دهیدروکلسترول یک واکنش غیرآنزیمی را هنگام در معرض قرارگیری نور ماورای بنفش متحمل می‌شود که باعث ایجاد پیش ویتامین Dمی‌شود. سپس یک واکنش دیگر در طی ساعت‌ها اتفاق می‌افتد که به تشکیل ویتامین D اصلی یعنی کوله‌کلسیفرول منجر می‌شود. کوله کلسیفرول[1] برای تبدیل به متابولیت فعال ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D یا کلسی‌تریول در کبد و کلیه متابولیزه می‌شود.

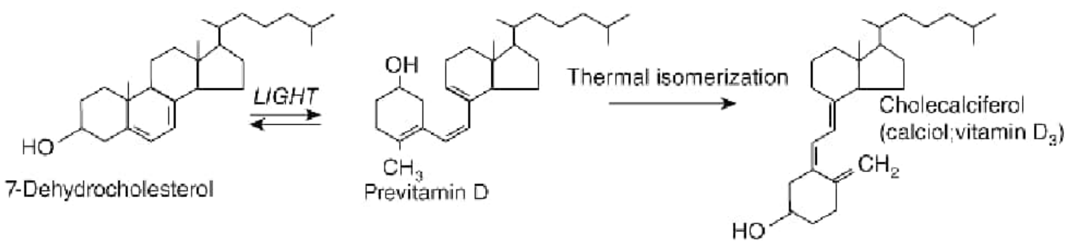
مقادیر اضافی ویتامین‌های محلول در چربی باعث ایجاد مسمومیت می‌شود و توکسیک است. مقادیر بالای ویتامین D موجب افزایش غلظت پلاسمایی کلسیم و در نتیجه انقباض دیواره‌ای عروق خونی، فشار خون بالا و کلسینوز[2] می‌شود. ویتامین D یک پره‌هورمون است.

1. Cholecalciferol

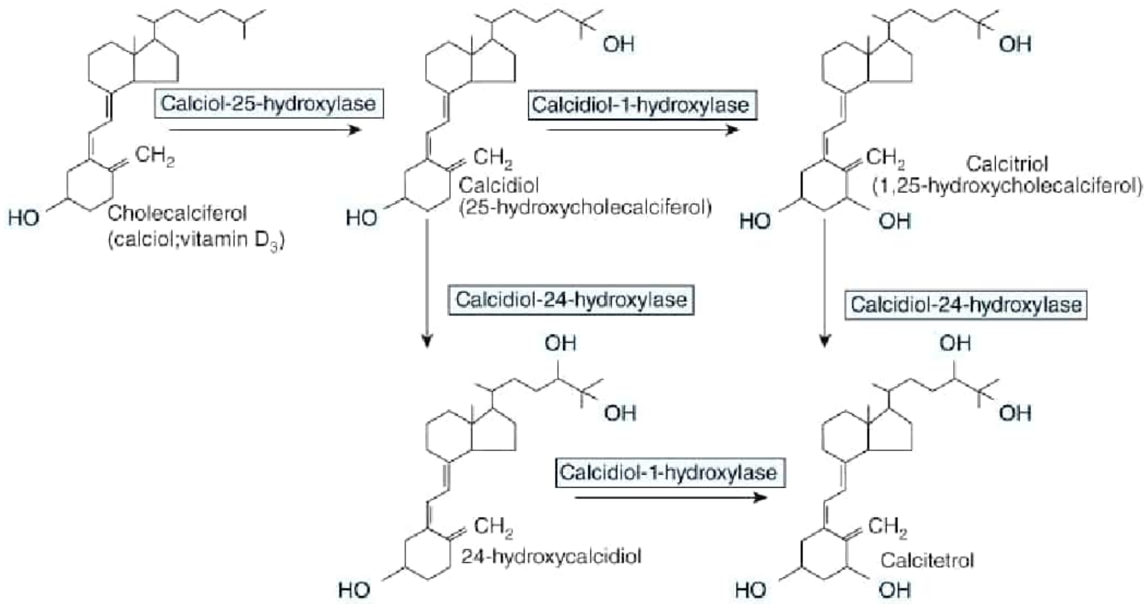
۲. کلسفیکاسیون بافت نرم



شکل ۱-۱۵. بتاکاروتن و بقیهٔ گروه عمدهٔ ویتامین A- شکل محل شکسته شدن بتاکاروتن به دو مولکول رتینالدوئید به وسیله کاروتن دی اکسیژناز را نشان می‌دهد.



شکل ۲-۱۵. نشستن ویتامین D در پوست.



شکل ۳-۱۵. متابولیسم ویتامین **D**.

ویتامین E

ویتامین E نام ژنریک دو دسته از ترکیبات است: ترکوفرول[۱] و ترکوترینول[۲] که قدرت بیولوژیک مختلفی دارند. فعال‌ترین آنها د ـ آلفا ـ توکوفرول[۳] است.

- بیماران سوء تغذیه چربی، سیستیک فیبروزیس و بعضی انواع بیماری‌های مزمن کبدی از کمبود این ویتامین رنج می‌برند. غشاء گویچه‌های قرمز آنها به طور غیرطبیعی در نتیجه پراکسیداسیون شکننده بوده که به آنمی همولیتیک منجر می‌شود.
- غلظت‌های بالای ویتامین E با کاهش بروز آترواسکلروز مرتبط است.

ویتامین K

آنتاگونیست‌های ویتامین K در بیمارانی که در خطر ترومبوز هستند، برای کاهش دادن انعقاد خون به‌کار می‌روند. پرمصرف‌ترین آنها وارفارین[۴] است.

سه ترکیب آثار بیولوژیک ویتامین K را دارند:

فیلوکینون[۵] منبع عادی در رژیم غذایی (سبزی‌ها)، مناکینون[۶] به وسیله باکتری‌های فلور روده ساخته می‌شود. منادیون[۷]، منادیول[۸]، منادیول دی استات[۹]، ترکیبات سنتتیکی هستند که می‌توانند به فیلوکینون متابولیزه شوند.

کمبود ویتامین K در: ۱) نوزادان که در روزهای اول فلورنرمال روده ندارند.

۲) کسانی که آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف دریافت می‌کنند، دیده می‌شود.

1. Tocopherols
2. Tocotrienols
3. D--Tocopherol

4. Warfarin
5. Phylloquinone
6. Menaquinone
7. Menadione
8. Menadiol
9. Menadiol diacetate

ویتامین‌های محلول در آب

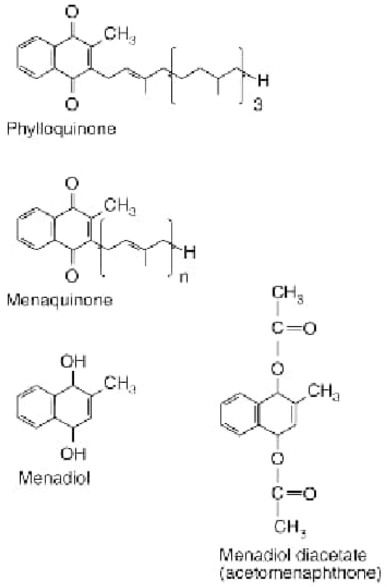
ویتامین B_1 (تیامین)

ویتامین B_1 در متابولیسم کربوهیدرات نقش کلیدی دارد. ویتامین B_1 دارای ۲ حلقه هتروسیکلیک است که یکی از آنها گوگرددار به نام تیازول و دیگری حلقه دو ازته به نام پیریمیدین است. تیامین پیروفسفات (TPP) شکل فعال این ویتامین در بدن است.

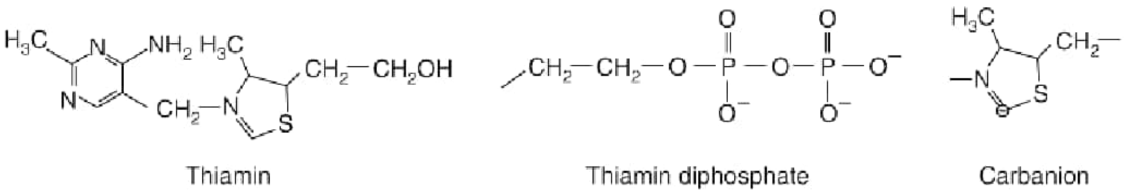
ویتامین B_2 (ریبوفلاوین)

ریبوفلاوین نقش خود را در متابولیسم به عنوان کوآنزیم FMN و FAD ایفا می‌کند که اینها در واکنش‌های اکسیداسیون ـ احیا حامل‌های الکترونی هستند.

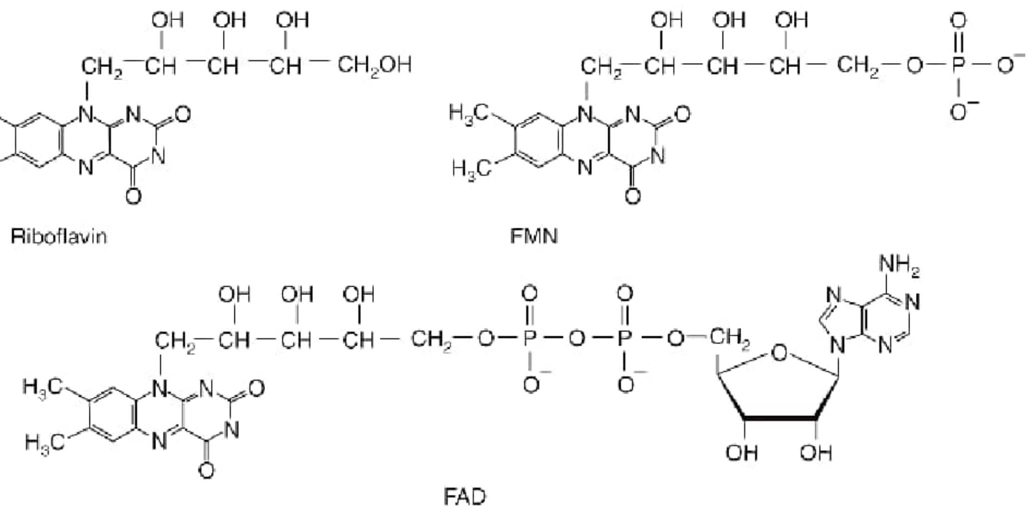
ریشه ریبیتول، عامل ضروری برای فعالیت بیولوژی این ویتامین است.



شکل ۴-۱۵. ویتامرهای ویتامین K، منادیول (یا منادیون) و منادیول دی‌استات و ترکیبات سنتتیک هستند که در کبد به مناکیتون تبدیل شده‌اند.



شکل ۵-۱۵. تیامین و تیامین دی‌فسفات.



شکل ۶-۱۵. ریبوفلاوین و کوآنزیم‌های فلاوین مونونوکلئوتید (FMN) و فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید (FAD)

ویتامین PP (نیاسین)

نیاسین از اسید آمینه تریپتوفان به وجود می‌آید.

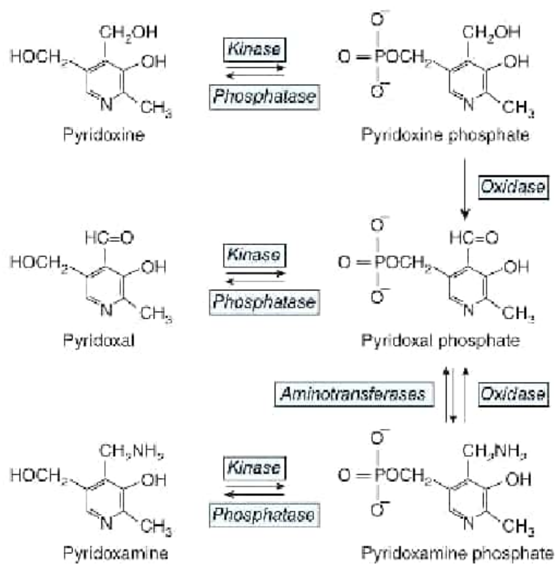
پلاگر در اثر کمبود تریپتوفان و نیاسین ایجاد می‌شود. پلاگر به وسیله درماتیت حساس به نور مشخص می‌شود. اگر مسئله ادامه یابد، دمانس و اسهال و اگر درمان نشود مرگ به دنبال دارد. حدود ۶۰ mg Trp معادل 1mg نیاسین است.



شکل ۷-۱۵. نیاسین (نیکوتینیک اسید و نیکوتینامید) و نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید (NAD)

ویتامین B_6 (پیریدوکسین)

شش ترکیب فعالیت ویتامین B_6 را دارند: پیریدوکسین، پیریدوکسال و پیریدوکسامین و َ۵ فسفات‌های آنها.



شکل ۸-۱۵. تبدیل‌های ویتامرهای ویتامین B_6

کمبود ویتامین B_6 به افزایش حساسیت به عمل استروژن، اندروژن، کوتیزول و ویتامین D منجر می‌شود.

افزایش حساسیت به عمل هورمون‌های استروئیدی ممکن است در ایجاد سرطان به هورمون تخمدان، رحم و پروستات نیز وابسته باشد و وضعیت ویتامین B_6 در پروگنوز مؤثر باشد.

ویتامین B_6 اضافی باعث نوروپاتی حسی می‌شود.

ویتامین B_{12} (سیانوکوبالامین)

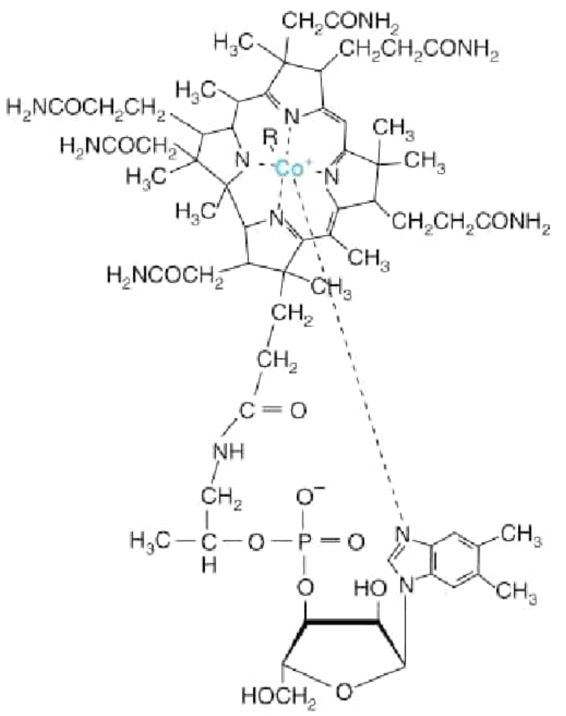
واژه ویتامین B_{12} به عنوان توصیف ژنریک برای کوبالامین‌ها[1] و کورینوئیدها[2] (ترکیبات حاوی کبالت که حاوی حلقه کورینی هستند) که فعالیت بیولوژیک ویتامین را دارا هستند به کار می‌رود.

اگرچه این ویتامین به طور اکید به وسیله میکروارگانیسم‌ها ساخته می‌شود. ولی از نظر عملی ویتامین B_{12} فقط در غذاهای با منشأ حیوانی پیدا می‌شود و هیچ منبع گیاهی برای آن وجود ندارد. این بدین معنی است که گیاهخواری مطلق باعث ابتلا به کمبود ویتامین B_{12} می‌شود.

ویتامین B_{12} برای جذب به فاکتور داخلی که از سلول‌های پریتال مخاط معده ترشح می‌شود نیاز دارد. سه آنزیم متیل مالونیل کوآنزیم موتاز، لوسین آمینوموتاز و متیونین سنتتاز، آنزیم‌های وابسته به ویتامین B_{12} هستند.

مهم: در بین ویتامین‌های محلول در چربی به جز ویتامین E بقیه قابل ذخیره شدن هستند و در بین ویتامین‌های محلول در آب فقط B_{12} (در کبد) قابل ذخیره شدن است.

1. Cobalamins
2. Corrinoids



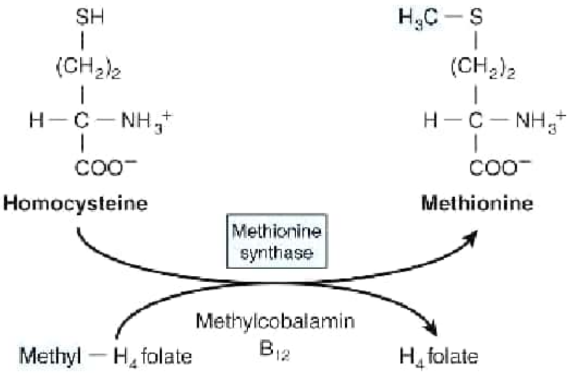
شکل ۹-۱۵. ویتامین B_{12}، چهار جایگاه بر روی اتم مرکزی کبالت به‌وسیله اتم‌های نیتروژن از حلقهٔ کورین+ یکی به وسیله نیتروژن از نوکلئوتید دی‌متیل‌بنزیمیدازول اشغال می‌شود. جایگاه ششم می‌تواند به‌وسیله این عوامل اشغال شود: CN^- (سیانوکوبالامین)، OH^- (هیدروکسی کوبالامین)، $R=H_2O$ (آکواکوبالامین)، CH_3 (متیل کوبالامین) یا ′۵ ـ دی‌اُکسی‌آدنوزین (آدنوزیل‌کوبالامین).

اسید فولیک

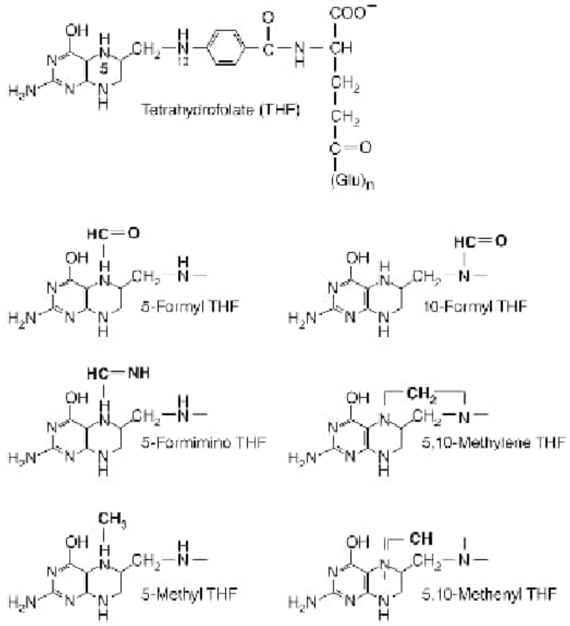
شکل فعال فولیک اسید، تتراهیدروفولات است.

> کمبود ویتامین B_{12} باعث کمبود عملکردی فولات می‌شود.

کمبود فولیک اسید به تنهایی یا کمبود B_{12} که به کمبود عملکردی فولیک اسید منجر می‌شود، بر روی سلول‌هایی که تقسیم سریع دارند، اثر می‌گذارد. از نظر بالینی، این مسئله بر مغز استخوان اثـر می‌گذارد و منجر به کم‌خونی مگالوبلاستیک می‌شود.



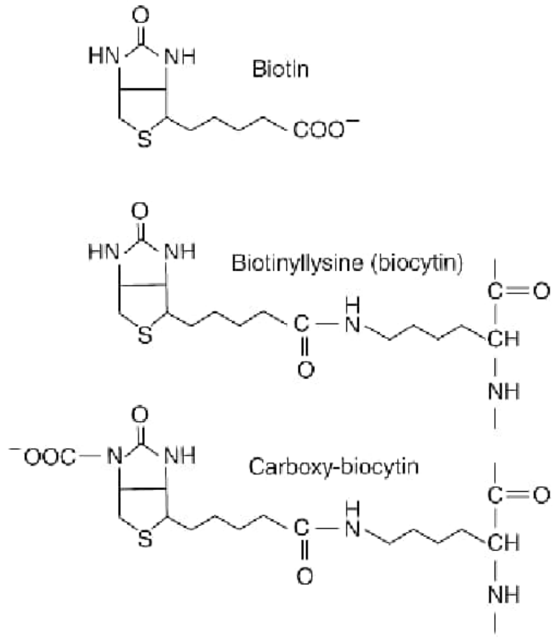
شکل ۱۰-۱۵. هوموسیستینوری و احتباس فولات کمبود ویتامین B_{12} به مهار فعالیت متیونین سنتتاز و در نتیجه هوموسیستیوری و احتباس فولات به صورت متیل تتراهیدروفولات منجر می‌شود.



شکل ۱۱-۱۵. تتراهیدروفولیک اسید و فولات جایگزین یک کربنه

بیوتین یا ویتامین H

کمبود بیوتین ناشناخته است؛ جز بـرای افرادی که برای ماده‌های متمادی تغذیه‌ی وریدی داشته و افرادی که مقادیر بسیار زیـاد سفیده خـام تخم‌مرغ مصرف می‌کنند که این



شکل ۱۲-۱۵. بیوتین، بیوسیتین و کربوکسی بیوسیتین.

سفیده حاوی آویدین[1] است. عملکرد بیوتین انتقال دی‌اکسید کربن در تعداد کمی از واکنش‌های کربوکسیلاسیون است.

اسید پانتوتنیک

اسید پانتوتنیک در متابولیسم گروه آسیل نقش مرکزی دارد. به عنوان بخش عملکردی پانتتین کوآنزیم A یا ACP[2] عمل می‌کند.

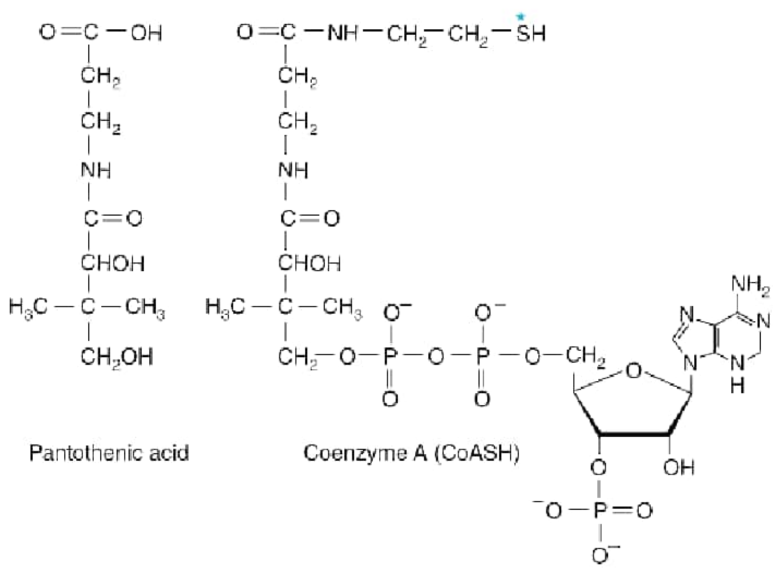
ویتامین C (اسید آسکوربیک)

اسید آسکوربیک و دی هیدرواسید آسکوربیک فعالیت ویتامین را دارند.

اسید آسکوربیک در هیدروکسیلازهای حاوی مس (دوپامین B- هیدروکسیلاز) و هیدروکسیلازهای حاوی آهن مرتبط با α- کتوگلوتارات، نقش اختصاصی دارد. این ماده هم چنین فعالیت تعدادی از آنزیم‌ها را در خارج از بدن افزایش می‌دهد. به علاوه این ویتامین تعدادی اثرات غیر آنزیمی به عنوان یک ماده کاهنده و غیرفعال‌کننده رادیکال اکسیژن دارد.

۱. آویدین پروتئینی است که به بیوتین متصل می‌شود و آن را برای جذب، غیرقابل دسترس می‌کند.

۲. پروتئین حامل آسیل



شکل ۱۳-۱۵. پانتوتنیک اسید و کوآنزیم A، محل اسیلاسیون به وسیله اسید چرب را نشان می‌دهد.

سؤالات فصل پانزدهم

۱. اسید پانتوتنیک در ساختمان کدام ترکیب شرکت دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) FADH2　　ب) کوآنزیم A

ج) NADH　　د) بیوپترین

۲. نقش ویتامین K در سیستم انعقادی بدن کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) تحریک ژن اختصاصی برای تولید فاکتورهای انعقادی

ب) گاما کربوکسیله کردن گلوتامات فاکتورهای انعقادی

ج) فعال کردن پپتیداز برای تبدیل فاکتور غیرفعال به فعال

د) آزاد کردن کلسیم از منابع داخل سلولی

۳. اختلال عصبی حاصل از کمبود GABA (گاما آمینوبوتیریک اسید) مربوط به کدام‌یک از ویتامین‌های زیر است؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) پیریدوکسین　　ب) ریبوفلاوین

ج) نیاسین　　د) اسید پانتوتنیک

۴. کدام ویتامین در کربوکسیلاسیون نقش دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) پیریدوکسین　　ب) تیامین

ج) رتینول　　د) بیوتین

۵. کدام برای تبدیل اگزالواستات به آسپارتات لازم است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) B_1　　ب) B_6

ج) B_2　　د) B_{12}

پاسخ‌نامه فصل پانزدهم

سؤال	الف	ب	ج	د
۱		■		
۲		■		
۳	■			
۴				■
۵		■		

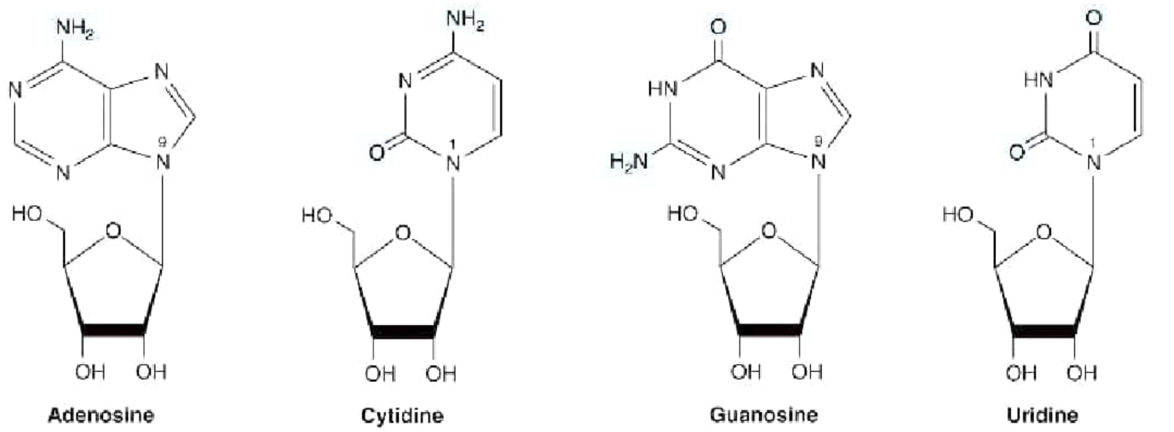
فصل ۱۶

اسیدهای نوکلئیک

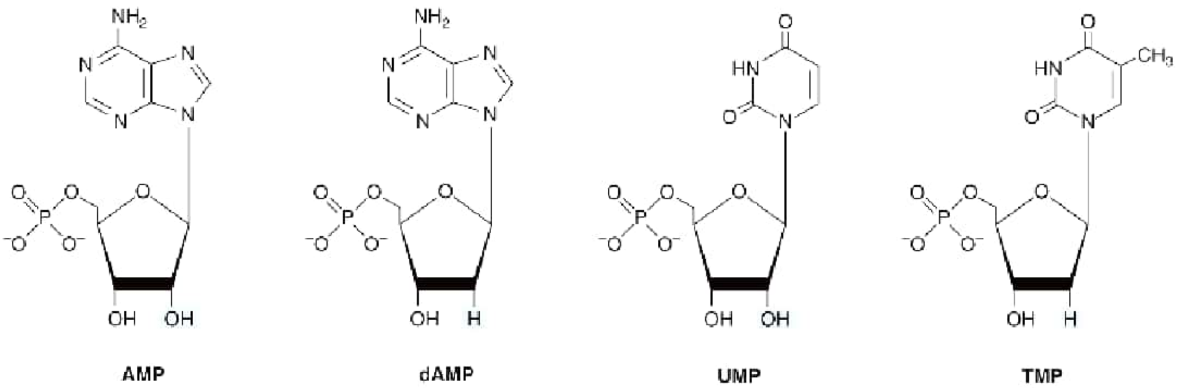
پورین‌ها: دو حلقه‌ای (پیریمیدین + ایمیدازول) آدنین و گوانین

پیریمیدین‌ها: یک‌حلقه‌ای ← تیمین، سیتوزین و اوراسیل

شکل مسطح پورین‌ها و پیریمیدین‌ها باعث سهولت ارتباط نزدیک آنها با یکدیگر می‌شود و این امر باعث تثبیت DNA دو رشته‌ای می‌شود.

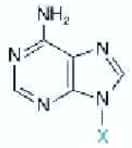
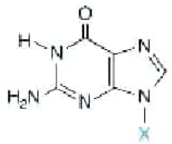
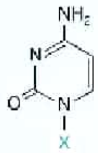
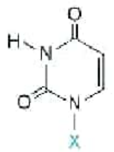
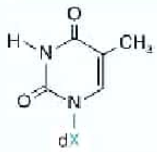


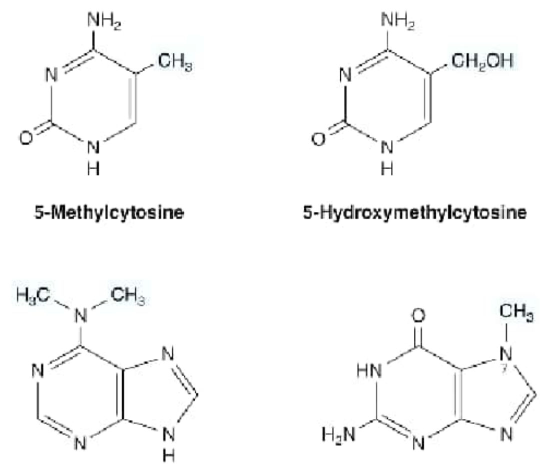
شکل ۱-۱۶. ساختمان ریبونوکلئوزیدها



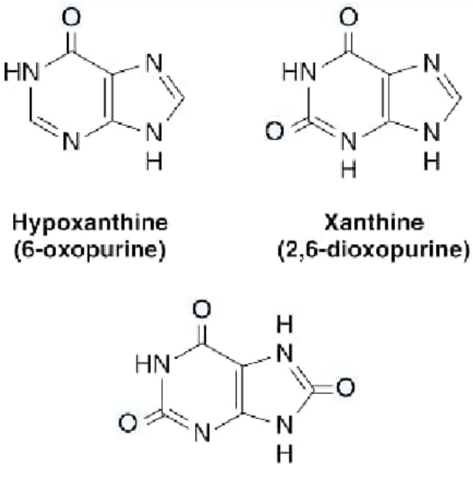
شکل ۲-۱۶. ساختمان AMP، dAMP، UMP، TMP.

جدول ۱-۱۶. بازهای پورین، ریبونوکلئوزیدها و ریبونوکلئوتیدها.

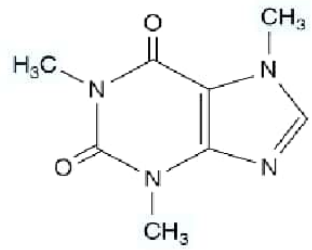
Purine or Pyrimidine	X = H	X = Ribose	X = Ribose Phosphate
	Adenine	Adenosine	Adenosine monophosphate (AMP)
	Guanine	Guanosine	Guanosine monophosphate (GMP)
	Cytosine	Cytidine	Cytidine monophosphate (CMP)
	Uracil	Uridine	Uridine monophosphate (UMP)
	Thymine	Thymidine	Thymidine monophosphate (TMP)



شکل ۳-۱۶. چهار پیریمیدین و پورین که در طبیعت به میزان کم یافت می‌شوند.



شکل ۴-۱۶. ساختمان‌های هیپوگزانتین، گزانتین و اسید اوریک به صورت oto tantomer کشیده شده‌اند.



شکل ۵-۱۶. کافئین، یک تری‌متیل گزانتین، دی‌متیل گزانتین‌های تنوپرمین و تئوفیلین ساختمان مشابهی دارند ولی به ترتیب فاقد گروه متیل در ـ N و 7 − N هستند.

نوکلئوزیدها: یک باز آلی پورین یا پیریمیدین + یک قند ۵ کربنه (ریبوز یا دزاکسی ریبوز). محل اتصال قند تقریباً همیشه N شماره ۱ پیریمیدین یا N شماره ۹ پورین است (پیوند اُزیدی). شماره‌های پریم‌دار برای تمایز اتم‌های قند از اتم‌های باز به کار می‌روند. قند ریبونوکلئوتیدها، D− ریبوز است و قند داکسی ریبونوکلئوتیدها ۲− داکسی ریبوز است.

نوکلئوتیدها: اسید فسفریک + نوکلئوزید

محل اتصال گروه فسفریل گروه هیدروکسیل ۵َ قند است. (پیوند استری).

گروه‌های فسفریل بعدی که با پیوندهای اسید انهیدریدی به گروه فسفریلی یک مونونوکلئوتید متصل می‌شوند، نوکلئوتید دی‌فسفات‌ها و تری‌فسفات‌ها را تشکیل می‌دهند.

ATP، GTP، CTP، UTP و مشتقات آنها علاوه بر نقشی که به عنوان پیش سازهای اسید نوکلئیک دارند، هر کدام نقش‌های فیزیولوژیک منحصر به فرد خود را دارند. مثل: نقش ATP به عنوان مبدل بیولوژیک اصلی انرژی آزاد، در ایجاد پیامبر به ثانویه cAMP .

> نوکلئوزید تری فسفات‌ها توانایی زیاد برای حمل گروه‌های عامل دارند و در تشکیل پیوندهای کووالانسی شرکت می‌کنند. فسفودی استرهای حلقوی cAMP، cGMP به عنوان پیام‌رسان‌های ثانویه داخل سلولی عمل می‌کنند.

> - پیوندهای دوگانه کونژوگه خانواده پورین‌ها و پیریمیدین‌ها نور ماوراء بنفش را جذب می‌کنند. اثر موتاژنی نور ماوراء بنفش از جذب آن به وسیله نوکلئوتیدهای DNAو تغییرات حاصل از آن ناشی می‌شود. در PH=۷ همه نوکلئوتیدهای معمول طول موج‌های نزدیک به ۲۶۰mn را جذب می‌کنند.
> - مونونوکلئوتیدهایی که به وسیله پیوندهای فسفودی استر ′۵ → ′۳ به یکدیگر اتصال می‌یابند، پلی‌نوکلئوتیدها را تشکیل می‌دهند. پلی‌نوکلئوتید حاصله را بسته به قند موجود در نوکلئوتید DNA یا RNA می‌نامند.

ساختمان اول DNA

واحدهای مونومر داکسی نوکلئوتید DNA، به‌وسیله پیوندهای فسفودی استر به شکل پلیمر در می‌آیند و ساختاری تک رشته‌ای می‌سازند. محتوای اطلاعاتی DNA(رمز ژنتیکی) در توالی مونومرهای فوق نهفته است.

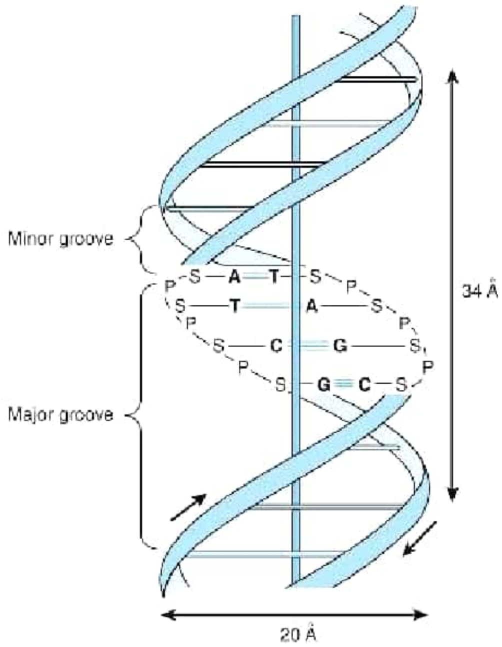
ساختمان دوم DNA

مدل مولکول دو رشته‌ای DNA واتسون و کریک: دو رشته مارپیچ DNA به وسیله پیوندهای هیدروژنی بین بازهای پورین و پیریمیدین مولکول‌های خطی مربوط و نیروهای وان‌دروالس و هیدروفوبیک بین جفت بازهای مجاور به پایداری می‌رسند. جفت‌شدن نوکلئوتیدهای پورین و پیریمیدین واقع بر رشته‌های مقابل، بسیار اختصاصی است و به پیوند هیدروژنی A با T و G با C بستگی دارد. این شکل متداول Right−handed DNA می‌گویند.

دو رشته مولکول مارپیچ دوتایی که هر یک از آنها دارای قطبیت است، در دو جهت مخالف و به موازات هم (antiparallel) امتداد یافته‌اند. یعنی یکی از رشته‌ها

در جهت $5'$ به $3'$ و دیگری در جهت $3'$ به $5'$ امتداد یافته است.

رشته الگو، رشته‌ای از DNA است که در هنگام سنتز RNA از روی آن نسخه برداری می‌شود. به این رشته گاهی رشته‌ی غیر کدکننده[1] گفته می‌شود رشته مقابل آن رشته کدکننده در نظر گرفته می‌شود؛ زیرا با RNA نسخه‌برداری شده که کدکننده[2] پروتئین است، تطابق دارد. (البته به جای تیمین دارای اوراسیل است.)



شکل ۶-۱۶. نمای شماتیک مدل واتسون و کریک درمورد ساختمان مارپیچ دوتایی شکل B مولکول DNA. فلش‌های افقی نشان‌دهندهٔ قطر مارپیچ دوتایی (۲۰Å) و فلش‌های عمودی نمایانگر مسافت طی‌شده به‌وسیله یک دور کامل مارپیچ دوتایی (۳۴°A) است. یک دور از DNA B شامل ده جفت باز است. بنابراین بالا رفتن، معادل ۳/۴ Å به ازای هر جفت باز است. محور مرکزی مارپیچ دوتایی به وسیله یک میلهٔ عمودی نشان داده شده است. فلش‌های کوتاه، نشان‌دهندهٔ جهت‌گیری مخالف دو رشته موازی هستند. شیارهای کوچک و بزرگ نشان داده شده‌اند. (A، آدنین، C، سیتوزین، G، گوانین، T، تیمین، P، فسفات، S، قند [دِاکسی ریبوز].) پیوندهای هیدروژنی بین بازهای A/T و G/C به وسیله خطوط افقی کوتاه رنگی نشان داده شده‌اند.

DNA دو رشته‌ای به صورت حداقل شش شکل (A تا E و Z) وجود دارد. معمولاً شکل B در شرایط فیزیولوژیک یافت می‌شود.

- نوکلئوتید داکسی‌گوانین به وسیله سه پیوند هیدروژنی که در کنار نوکلئوتید داکسی سیتیدین قرار گرفته، در حالی که جفت دیگر (A–T) به وسیله دو پیوند هیدروژنی. از این رو پیوندهای G–C در برابر ذوب شدگی و دناتوراسیون مقاومتر از نواحی غنی از A–T هستند.
- در مولکول DNA غلظت نوکلئوتیدهای A=T و غلظت نوکلئوتیدهای C=G است.

اسید ریبونوکلئیک RNA

تفاوت RNA و DNA

۱) در RNA، قند از نوع ریبوز است.
۲) به جای تیمین در RNA اوراسیل وجود دارد.
۳) به صورت یک رشته واحد است.
۴) در آن الزاما T=A و C=G نیست.

انواع RNA

در کلیه ارگانیسم‌های پروکاریوت و یوکاریوت، سه دسته‌ی اصلی از مولکول‌های RNAیافت می‌شوند. RNAهای پیامبر (mRNA)، RNA ناقل (tRNA) و RNA ریبوزومی (rRNA)

mRNA: به صورت پیام‌رسان‌هایی عمل کرده که اطلاعات موجود در یک ژن را به دستگاه سنتز پروتئین منتقل کرده، در آنجا به عنوان الگویی عمل می‌کنند که

1. noncoding strand
2. Coding strand

توالی خاصی از اسیدهای آمینه بر روی آن پلیمریزه می‌شود و یک مولکول پروتئین اختصاصی (محصول نهایی ژن) تشکیل می‌شود.

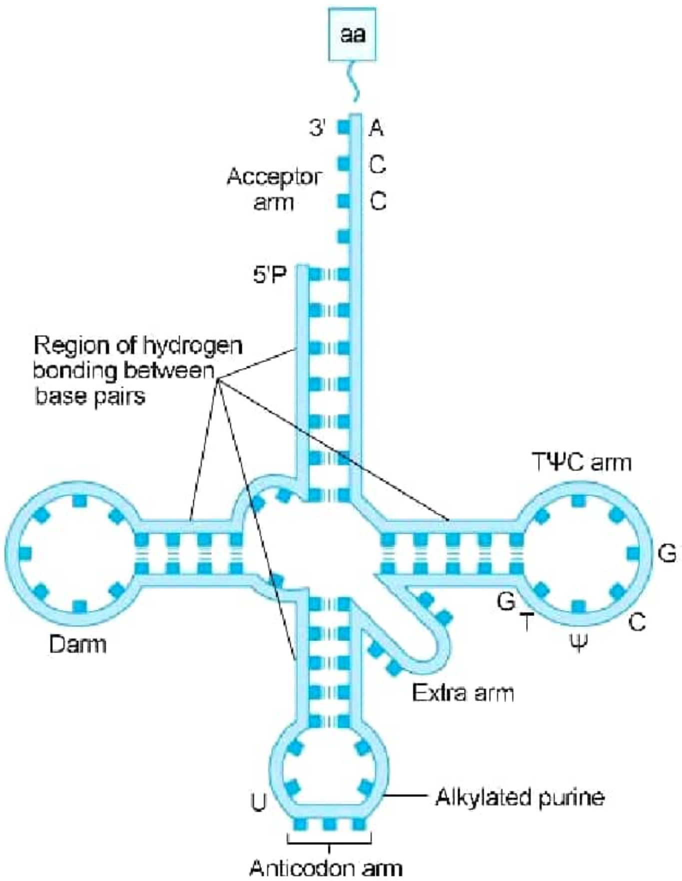
پایانه ′5 مولکول mRNA به وسیله ۷ ـ متیل گوانوزین تری‌فسفات دارای کلاهک[1] می‌شود. کلاهک در شناسایی mRNA به وسیله دستگاه ترجمه دخالت دارد.

انتهای ′3 mRNA، دارای ۲۵–۲۰ واحد آدنیلات است؛ (دم پلی A) که این دنباله در حفظ پایداری mRNA نقش دارد.

1. cap

tRNA: به عنوان تطبیق‌دهنده ترجمه اطلاعات موجود در توالی نوکلئوتیدهای mRNA با اسیدهای آمینه خاص عمل می‌کنند. دست کم ۲۰ گونه tRNA در هر سلول وجود دارد و دست کم یک (و اغلب چند) tRNA در ارتباط با هر یک از ۲۰ اسید آمینه مورد نیاز برای سنتز پروتئین یافت می‌شود. تمام مولکول‌های tRNA چهار بازوی اختصاصی دارند.

RNA ریبوزومی (rRNA): ریبوزوم ساختمانی نوکلئوپروتئینی در سیتوپلاسم است که به صورت دستگاهی برای سنتز پروتئین از روی قالب‌های mRNA عمل می‌کند.



شکل ۷–۱۶. یک نمونه آمینواسیل tRNA که در آن اسید آمینه (aa) به انتهای ′3 CCA اتصال می‌یابد. بازوهای آنتی‌کدون، TYCو دی‌هیدرواوراسیل (D)، همچنین موقعیت پیوندهای هیدروژنی بین این جفت بازها نمایش داده شده‌اند.

سؤالات فصل شانزدهم

۱. کدام‌یک از نوکلئوزیدهای زیر در کربن شماره ۶ دارای گروه آمینی است؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) اینوزین ب) آدنوزین

ج) گوانوزین د) سیتیدین

۲. همه موارد زیر در ساختمان ATP وجود دارند به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) باز نیتروژن‌دار

ب) قند

ج) پیوند فسفودی‌استر

د) پیوند کو والان

۳. از دآمیناسیون ۵- متیل سیتوزین در ساختمان DNA، کدام‌یک از بازهای زیر حاصل می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) تیمین ب) سیتوزین

ج) یوراسیل د) هیپوگزانتین

۴. سیتوزین به‌طور طبیعی در سلول‌های بدن، گروه آمینی خود را از دست داده و به یوراسیل تبدیل می‌شود. در صورت عدم ترمیم کدام نوکلئوتید در همانندسازی بعدی جایگزین سیتوزین می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) سیتوزین ب) آدنین

ج) تیمین د) گوانین

پاسخ‌نامه فصل شانزدهم

سؤال	الف	ب	ج	د
۱		■		
۲			■	
۳	■			
۴			■	
۵				

فصل ۱۷

همانندسازی و بیوسنتز پروتئین‌ها

کروماتین از مولکول‌های DNA دو رشته‌ای بسیار طویل و پروتئین‌های بازی کوچک به نام هیستون، مقدار کمتری پروتئین‌های غیرهیستونی و مقدار کمی RNA تشکیل یافته است.

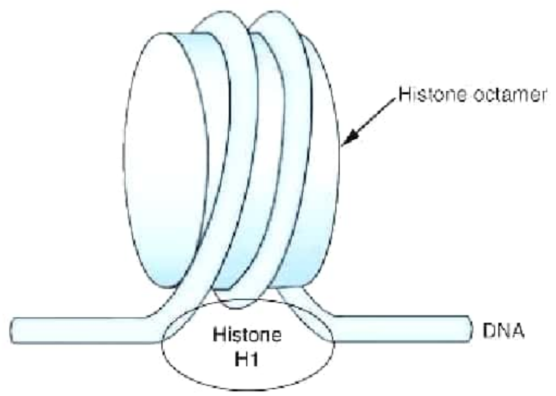
بر روی کروماتین ذرات کروی و متراکمی به نام نوکلئوزوم وجود دارد که تقریبا ۱۰ nm قطر دارند و به‌وسیله رشته‌های DNA به هم متصل می‌شوند. نوکلئوزوم‌ها از DNA پیچیده شده پیرامون مجموعه‌ای از مولکول‌های هیستون تشکیل یافته‌اند.

کروماتینی که نسخه‌برداری فعال ندارد، در هنگام اینترفاز تراکم شدیدی پیدا می‌کند و هتروکروماتین نامیده می‌شود. کروماتینی که نسخه‌برداری فعالی دارد، رنگ پذیری کمتری دارد و یوکروماتین نامیده می‌شود.

کروموزوم‌ها

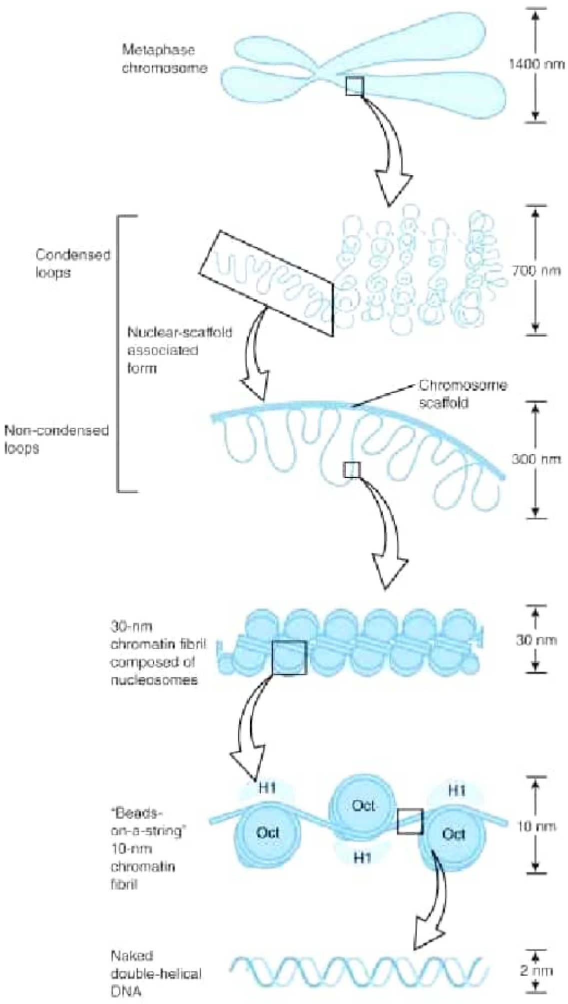
کروموزوم‌ها در متافاز، تقارن مضاعف دارند و کروماتیدهای خواهری مشابه در یک سانترومر به هم متصل می‌شوند. موقعیت نسبی سانترومر مشخصه هر کروموزوم خاص است.

انتهای هر کروموزوم دارای ساختمانی است که تلومر[1] نام دارد. تلومرها از توالی کوتاه، تکرار شونده و غنی از TG تشکیل می‌شوند[2]. تلومراز آنزیم مسئول سنتز تلومر و حفظ اندازه آن است.[3]



شکل ۱-۱۷. مدل مربوط به ساختمان نوکلئوزوم، که در آن DNA پیرامون سطح یک پروتئین مسطح استوانه‌ای که دو واحد از هر کدام از هیستون‌های H2A، H2B، H3 و H4 در آن وجود دارد (اکتامر هیستونی) می‌پیچید. ۱۴۶ جفت باز DNA، که ۱/۷۵ دور از مارپیچ را تشکیل می‌دهند، با اکتامر هیستونی در تماسند. این امر DNA را در برابر هضم به‌وسیله نوکلئازها حفاظت می‌کند. موقعیت هیستونی H1 (وقتی که موجود باشد) به‌وسیله نقطه‌چین در زیر شکل نشان داده شده است.

1. Telomer
2. 5′-TTAGGG-3′
۳. کوتاه شدن تلومر با بروز بدخیمی و پیری همراه است.



شکل ۲-۱۷. این شکل نشان‌دهنده میزان متراکم شدن DNA در کروموزوم‌های مرحله متافاز (بالا) تا DNA دو رشته‌ای مشخص شده (پایین) است. کروموزومی همان‌طور که نشان داده شده است در چندین سطح متراکم شده و سازماندهی‌یافته است. هر مرحله از متراکم‌شدن و سازمان‌یافتن (از پایین به بالا) در دسترس بودن کلی DNA را کاهش می‌دهد، تا جایی که توالی DNA در کروموزوم‌های متافازی تقریباً به طور کامل از لحاظ نسخه‌برداری خنثی هستند (امکان نسخه‌برداری از آنها وجود ندارد.) این پنج مرحله از تراکم مجموعاً منجر به کم‌شدن طول سرتاسری DNA به میزان 10^4 برابر می‌شود. متراکم‌شدن یا غیرمتراکم‌شدن کامل DNA خطی در هنگام چرخه همانندسازی طبیعی سلولی طی چندین ساعت رخ می‌دهد.

همانندسازی DNA

در تمامی سلول‌ها، همانندسازی تنها می‌تواند از روی یک الگوی DNA تک‌رشته‌ای[1] صورت گیرد. باید مکانیسم‌هایی وجود داشته باشند که نقطه شروع همانندسازی را مشخص کنند و DNA را در آن منطقه از حالت دو رشته‌ای (dsDNA) خارج کنند. آن‌گاه باید کمپلکس همانندسازی تشکیل شود.

چنگال همانندسازی

یک چنگال همانندسازی متشکل از چهار جزء است که به ترتیب زیر تشکیل می‌شوند:

۱) DNA هلیکاز قطعه کوتاهی از DNA دو رشته‌ای مربوط به والد را از حالت دو رشته‌ای خارج می‌کند.

۲) پریماز، سنتزیک مولکول RNA را که برای آغاز سنتز DNA ضروری است شروع می‌کند.

۳) DNA پلیمراز سنتز رشته دختر جدید را آغاز می‌کند.

۴) SSBsبه ssDNA متصل می‌شود و مانع بسته شدن زودرس ssDNA به‌حالت dsDNA می‌شود.

هولوآنزیم پلیمراز III به DNA الگو اتصال می‌یابد. DNAپلیمرازها، سنتزDNA را تنها در جهت ′۵ به ′۳ انجام می‌دهند. به دلیل اینکه رشته‌های DNA موازی و در دو جهت مخالف هستند. پلیمراز به صورت نامتقارن عمل می‌کند؛ بر روی رشته رهبر[2] (رو به جلو)، DNA به صورت پیوسته سنتز می‌شود. بر روی رشته دنباله‌رو[3] (رو به عقب)، DNA در قطعات کوتاهی سنتز می‌شود. که به قطعات اُکازاکی موسوم هستند. در مورد هر چنگال همانندسازی، باید چند قطعه اکازاکی به ترتیب سنتز شود. برای تحقق این امر، هلیکاز بر روی رشته دنباله رو اثر می‌کند و dsDNA را در جهت ′۵ به ′۳ از حالت مارپیچ

1. SSDNA
2. Leading strand
3. Lagging strand

خارج می‌کند. برای دستیابی صحیح پریماز به DNA الگو، هلیکاز به پریماز متصل می‌شود. این امر، تشکیل RNA primer و در نتیجه شروع همانندسازی DNA به وسیله پلیمراز را امکان‌پذیر می‌کند.

ابتدا قطعه RNA اولیه توسط پریماز سنتز می‌شود و پس از سنتز قطعه اوکازاکی کمپلکس همانندسازی، شروع به جذب RNAهای آغازگر می‌کند و فواصلی را که بر اثر برداشت آنها باقی می‌ماند، با داکسی‌نوکلئوتیدهایی که بازهای آنها به طور مناسب جفت می‌شود، پـر می‌کند و سپس قطعات DNA تازه سنتز شده را به وسیله آنزیم‌هایی موسوم به DNAلیگاز به هم وصل می‌کند.

جدول ۱-۱۷. تقسیم‌بندی پروتئین‌های دخیل در همانندسازی

پروتئین	وظیفه
DNA پلیمرازها	پلیمریزاسیون داکسی‌نوکلئوتیدها
هلیکازها	بازشدن پیش‌رونده مارپیچ DNA
توپوایزومرازها	از میان برداشتن رشته پیچ‌خورده‌ای که بر اثر بازشدن مارپیچ ناشی از عمل هلیکاز ایجاد می‌شود.
DNA پریماز	سنتز RNA آغازگر را شروع می‌کند.
پروتئین‌های اتصال‌یابنده به رشته منفرد	از بسته‌شدن زودهنگام dsDNA به رشته منفرد جلوگیری می‌کنند.
DNA لیگاز	شکاف رشته منفرد، بین زنجیره تازه ساخته‌شده و قطعات اکازاکی، را در واقع بر رشته دنباله‌رو می‌بندد (درزگیری می‌کند).

جدول ۲-۱۷. مقایسه DNA پلیمرازها بین پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها

اشریشیاکولی	پستانداران	عملکرد
I	α	پرکردن فاصله و سنتز رشته دنباله‌رو
II	ε	ترمیم و تصحیح DNA
	β	ترمیم DNA
	γ	سنتز DNA میتوکندریایی
III	δ	سنتز پیش‌رونده رشته رهبر

تعدادی از مولکـول‌های مختلف DNA پلیمراز در همانندسازی DNA شرکت می‌کنند. این مولکول‌ها سه خاصیت مهم مشترک دارند: (۱) طویل کردن زنجیره، (۲) پیش‌روندگی[1] و (۳) تصحیح[2]. طویل شدن زنجیره، سرعتی (به صورت نوکلئوتید در ثانیه) را که در آن پلیمریزاسیون

1. Primosome
2. Proofreading

روی می‌دهد، نشان می‌دهد. پیش‌روندگی، نشان دهندهٔ تعداد نوکلئوتیدهایی است که قبل از جداشدن پلیمراز از رشته الگـو به زنجیرهٔ جـدید اضافه می‌شوند. عمل تصحیح، خطـاهای نسخه‌بـرداری را مشخص می‌کند وآنها را اصلاح می‌کند.

DNA پلیمراز II نقش اساسی در ترمیم و DNA پلیمرازIII نقش اساسی در همانندسازی دارد.

جدول ۳-۱۷. مکانیسم ترمیم DNA

مکانیسم	اشکال	راه حل
ترمیم بد – جورشدگی	اشتباه در کپی‌برداری حلقه‌های جفت نشده تک‌بازی یا دو تا پنج بازی	قطع کردن رشته با جهت‌دهی متیل، هضم با استفاده از اگزونوکلئاز و جایگزینی
ترمیم با خارج کردن باز	آسیب به یک باز به صورت خودبخودی، بر اثر پرتوتابی یا مواد شیمیایی	بـرداشت بـاز به وسیلهٔ N- گلیکوزیلاز، حذف قند بدون باز، جایگزینی
ترمیم با خارج کردن نوکلئوتید	آسیب به یک قطعه DNA به صورت خودبخودی، براثر پرتوتابی یا مواد شیمیایی	بـرداشت حدود یک الیگومر تقریباً ۳۰ نوکلئوتیدی و جایگزینی
ترمیم شکستگی رشته مضاعف	پرتوهای یونیزان، شیمی‌درمانی رادیکال‌های آزاد اکسیداتیو	سیناپس، بازشدن مارپیچ، در یک امتداد قرار گرفتن، اتصال قطعات به هم

بیوسنتز RNA

تنها بخش کوچکی از ژنوم نسخه برداری شده، به RNA تبدیل می‌شود و در هنگام نسخه برداری RNA عمل غلط‌گیری[1] وجود ندارد، جهت سنتز RNA هم مانند DNA از ′۵ به ′۳ است.

نسخه‌برداری DNA باکتریایی در چهار مرحله توضیح داده می‌شود:

۱) اتصال به رشته الگو: RNA پلیمراز به DNA اتصال می‌یابد و یک پروموتور را شناسایی کرده[2] و دو رشته DNA را از هم باز می‌کند تا یک کمپلکس پیش از شروع (PIC) تشکیل شود.

۲) شروع زنجیره: هولوآنزیم RNA پلیمراز (قسمت مرکزی + سیگما) اتصال باز اول (معمولاً ATP یا GTP) را به ریبونـوکلئوزید تـری فسفات دوم و تشکیل یک دی‌نوکلئوتید را کاتالیز می‌کند.

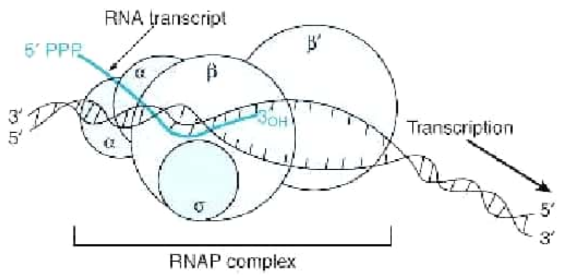
۳) حذف پروموتور: بعد از اینکه طول رشته RNAبه حدود ۱۰ تا ۲۰ نوکلئوتید رسید، تغییری ساختمانی در RNA پلیمراز ایجاد می‌شود و آن را قادر می‌سازد تا از پروموتور دور شده و به نسخه‌برداری در ادامه بپردازد.

۴) طویل شدن زنجیره: واحدهای متوالی به پایانه ′۳-OH مولکول تازه تشکیل یافته اضافه می‌شوند.

زنجیره RNA کامل شده و RNA پلیمراز از رشته الگو رها می‌شود. هولوآنزیم RNA پلیمراز مجددا تشکیل شده، یک پروموتور پیدا می‌کند و این چرخه تکرار می‌شود.

1. Proof reading

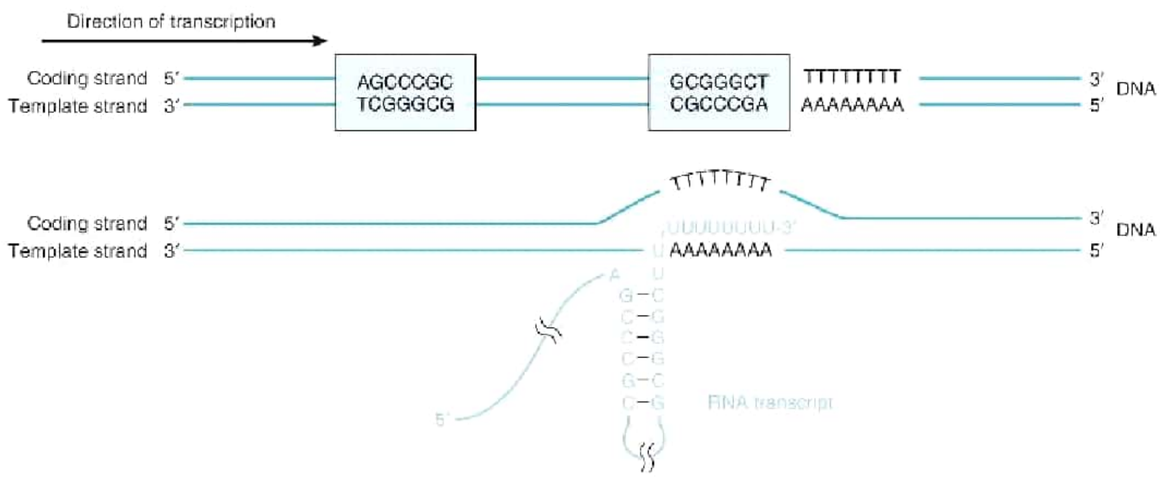
۲. نقش زیر واحد β زیر واحد کاتالیتیک است. از سیگما. روی پروموتور رونویسی انجام نمی‌شود.



شکل ۳- ۱۷. RNA پلیمراز (RNAP)، کاتالیزور پلیمریزاسیون ریبونوکلئوتیدها و تشکیل یک توالی RNA است. توالی فوق، مکمل رشتهٔ الگوی ژن است. نسخه RNA همان قطبیت رشتهٔ کدکننده را داراست (′۵ به ′۳) ولی به جای T حاوی U است. RNAP اشریشیاکولی متشکل از یک کمپلکس مرکزی از دو زیر واحد α و دو زیر واحد β (β و β′) است. آنزیم کامل (holoenzyme) شامل زیر واحد $\alpha_2\beta\beta'\sigma$ مرکزی متصل می‌شود. زیر واحد ω نشان داده شده است حباب نسخه‌برداری ناحیه‌ای حدود ۲۰ bp از DNA ذوب شده است. کل کمپلکس بسته به شکل فضایی RNAP ناحیه‌ای بین ۳۰ bp تا ۷۵ bp را می‌پوشاند.

جدول ۴-۱۷. نامگذاری و خواص RNAپلیمرازهای وابسته به DNA در پستانداران

نوع RNA پلی‌مراز	حساسیت به α- آمانیتیدین	محصولات اصلی
I	غیر حساس	rRNA
II	حساسیت زیاد	mRNA
III	حساسیت متوسط	tRNA و 5srRNA و ShRNA



شکل ۴- ۱۷. پیام خاتمه نسخه‌برداری اصلی در باکتری‌ها حاوی اجزائی است که با فاصله قرار گرفته‌اند و به صورت معکوس تکرار می‌شوند (دو قسمتی که داخل کادر آورده شده‌اند) و به دنبال آن قطعه‌ای از جفت بازهای AT می‌آید. هنگامی که این توالی تکراری معکوس به صورت RNA نسخه‌برداری شود، قادر به تولید ساختمان دوم در نسخه RNA است که در شکل پایین نشان داده شده است. تشکیل این RNA سنجاق سری، باعث می‌شود که RNA پلی مراز متوقف شود و متعاقب آن عامل خاتمه‌گر رو (P) به پلی مراز متوقف شده متصل شده و به طریقی باعث ختم زنجیره RNA شود.

یک سم پپتیدی به نام – آمانیتیدین، مهارکننده اختصاصی RNA پلیمراز وابسته به DNA هسته‌ای سلول‌های یوکاریوتی است. اکتینومایسین و ریفامپین نیز از سنتز RNA جلوگیری می‌کنند. خاتمه سنتز مولکول RNA موجود در باکتری‌ها به وسیله یک توالی که حدود ۴۰ جفت نوکلئوتید طول دارد و غنی از آدنین و تیمین است در رشته الگوی DNA اعلام می‌شود. این پیام به وسیله یک پروتئین خاتمه گر یعنی عامل رو (ρ) شناسایی می‌شود.

تکامل ساختمانی RNA

در پروکاریوت‌ها، نسخه‌های اولیه mRNA، قبل از اینکه نسخه‌برداری کامل شود، به عنوان الگوی پروکاریوتی قبل از ایفای وظیفه مقرر خود در سنتز پروتئین، پردازش چندانی نمی‌شوند. ولی پردازش مولکول‌های پیش‌ساز rRNA و tRNA برای تولید مولکول‌های بالغ و دارای عملکرد ضروری است.

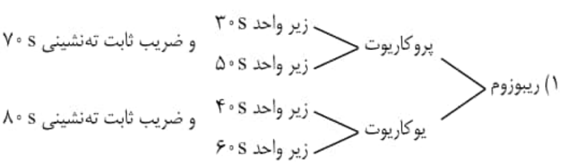
در مورد یوکاریوت‌ها تقریبا تمام نسخه‌های اولیه RNA یوکاریوتی (rRNA، mRNA و tRNA) مورد پردازش وسیع قرار می‌گیرند.

mRNA در ′۵ و ′۳ دستخوش تغییرات می‌شود. در ′۵، دارای یک ساختمان کلاهک ′۷– متیل گوانوزین هستند و در ′۳ یک دنباله پلی A دارند. کلاهک برای شروع ترجمه و محافظت انتهای ′۵ مولکول mRNA از حمله اگزونوکلئازی ′۵ به ′۳ مورد نیاز است. دنباله پلی A، انتهای ′۳ مولکول mRNA از حمله اگزونوکئازی ′۳ به ′۵ محافظت می‌کند و در تأمین طول عمر مولکول‌های mRNA ایفای نقش می‌کند.

- در یوکاریوت‌ها بخش‌های کدگذاری‌کننده (اگزون‌ها) اکثر ژن‌ها، به وسیله اینترون‌ها از یکدیگر جدا می‌شوند. توالی‌های اینترون رونویسی می‌شوند و مکمل آنها در نسخه‌های اولیه RNA وجود دارد. با این وجود از RNA جدا می‌شوند و اگزون‌ها برای تشکیل mRNA به یکدیگر متصل می‌شوند و مولکول mRNA به سیتوپلاسم منتقل می‌شود. به این عمل splicing گفته می‌شود.
- همه مراحل – از تغییرات در DNA الگو، توالی و دسترسی در کروماتین تا پایداری RNA– می‌توانند مورد تنظیم و تغییر قرار گیرند و از این‌رو نقاط کنترل بالقوه‌ای برای تنظیم ژنی در یوکاریوت‌ها هستند. مراحل مختلف قابل تنظیم در یوکاریوت‌ها عبارتند از: مرحله کلاهک دار شدن، اضافه شدن دُم پلی A و جدا شدن مناطق ـ اینترون و چسبیدن اگزون‌ها به یکدیگر.
- به طور کلی تنظیم بیان ژن در پروکاریوت‌ها در سطح نسخه‌برداری، ترجمه یا نوسازی mRNA انجام می‌شود. عمده تنظیم در سطح رونویسی است.

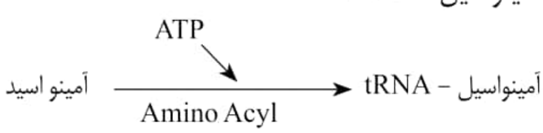
بیوسنتز پروتئین

عوامل دخیل:



هر ریبوزوم دارای دو جایگاه A (جایگاه اسید آمینه) و جایگاه P (جایگاه پپتید) است.

آمینواسیل – tRNA:



مرحله شروع با دخالت چند کمپلکس پروتئین - RNA- صورت می‌گیرد

شروع سنتز پروتئین نیازمند انتخاب یک ملکول mRNA به‌وسیله ریبوزوم برای ترجمه است. به محض اتصال mRNA به ریبوزوم، ریبوزوم قالب صحیح خواندن رمز بر روی mRNA را پیدا می‌کند و ترجمه شروع می‌شود. این روند با دخالت tRNA، rRNA، mRNA و دست‌کم ۱۰ عامل شروع یوکاریوتی (eIFs) که برخی از آنها چند (سه تا هشت) زیر واحد دارند، صورت می‌گیرد. GTP، ATP و اسیدهای آمینه نیز در این امر دخیل هستند. مرحله شروع را می‌توان به چهار مرحله تقسیم کرد: ۱) تفکیک ریبوزوم به زیرواحدهای ۴۰S و ۶۰S؛ ۲) اتصال کمپلکس سه‌تایی متشکل از met، GTP_tRNAi و eIF_۲ به زیرواحد ۴۰S ریبوزوم و تشکیل کمپلکس پیش از شروع؛ ۳) اتصال mRNA به کمپلکس پیش از شروع ۴۰S و تشکیل شروع ۴۳S؛ و ۴) ترکیب کمپلکس شروع ۴۳S با زیرواحد ریبوزومی ۶۰S و تشکیل کمپلکس شروع ۸۰S.

تفکیک ریبوزوم

دو عامل شروع یعنی eIF-3 و eIF-1A به زیر واحد ۴۰S که تازه تفکیک شده است، اتصال می‌یابند. این امر اتصال مجدد زیرواحد ۴۰S با ۶۰S را به تأخیر می‌اندازد و به دیگر عوامل شروع ترجمه امکان می‌دهد که به زیرواحد ۴۰S اتصال یابند.

تشکیل کمپلکس پیش از شروع 43S

مرحله اول این روند با اتصال GTP به eIF-2 صورت می‌گیرد. آن‌گاه، کمپلکس دوتایی فوق به met-tRNA (نوعی tRNA که به صورت اختصاصی در اتصال به کدون شروع AUG دخیل است) متصل می‌شود (در مورد متیونین دو ملکول tRNA وجود دارد. یکی از آنها متیونین را برای کدون شروع مشخص می‌کند و دیگری برای متیونین‌های داخل ملکول، هر یک از این ملکول‌های tRNA یک توالی نوکلئوتیدی منحصر به فرد دارند). کمپلکس سه‌تایی ایجاد شده، به زیر واحد ریبوزومی 40S اتصال یافته، باعث تشکیل کمپلکس پیش از شروع 43S می‌شود، که بر اثر اتصال با eIF-3 و eIF-1A به پایداری می‌رسد.

eIF-2 یکی از دو نقطه کنترل شروع سنتز پروتیئن در سلول‌های یوکاریوتی است. eIF-2 از زیر واحدهای α، β و γ تشکیل یافته است. eIF-2α به‌وسیله چهار پروتئین کیناز مختلف فسفریله می‌شود؛ این پروتئین کینازها هنگامی فعال می‌شوند که سلول تحت استرس قرار گیرد و میزان انرژی مورد نیاز برای سنتز پروتئین در حال اتمام باشد. چنین شرایطی، عبارتند از محرومیت طولانی از اسیدهای آمینه وگلوکز، عفونت ویروسی پروتئین‌های با شکل غیرطبیعی، محرومیت از سرم، هیپراسمولالیته و شوک حرارتی.

تشکیل کمپلکس شروع 43S

همان‌گونه که گفته شد، پایانه‌های 5′ اکثر ملکول‌های mRNA در سلول‌های یوکاریوتی «کلاهک‌دار» شده‌اند. کلاهک متیل – گوانوزیل تری‌فسفات فوق، اتصال mRNA به کمپلکس پیش از شروع 43S را تسهیل می‌کند. یک کمپلکس پروتئینی اتصال یابنده به کلاهک یعنی 4F (4F) - eIF، که از eIF-AE و کمپلکس eIF (4A) 4G- (4G) - eIF4A تشکیل شده است، از طریق پروتئین 4E به کلاهک متصل می‌شود. آن‌گاه eIF-4A (4A) و eIF-4B (4B) از طریق عملکردهای ATPase و هلیکازی وابسته به ATP به ساختمان دوم پیچیدهٔ انتهای 5′ ملکول mRNA اتصال می‌یابند و باعث تحلیل رفتن آن می‌شوند. برای اتصال mRNA به کمپلکس پیش از شروع 43S به‌منظور تشکیل کمپلکس شروع 43S به هیدرولیز ATP نیاز است. eIF-3 یک پروتئین کلیدی است، زیرا با میل ترکیبی بالایی به جزء 4G از کمپلکس 4F متصل می‌شود و این امر باعث اتصال کمپلکس فوق زیر واحد ریبوزومی 40S می‌شود. پس از پیوستن کمپلکس پیش از شروع 43S به کلاهک mRNA و تحلیل رفتن ساختمان دوم در نزدیکی انتهای 5′ ملکول mRNA، کمپلکس به‌منظور یافتن یک کدون شروع مناسب، mRNA را مورد جستجو قرار می‌دهد.

معمولاً این کدون، نزدیک‌ترین AUG به پایانهٔ ′5 است، ولی کدون شروع دقیق به‌وسیله توالی‌های مشترک اطراف AUG موسوم به توالی‌های مشترک کوزاک (Kuzak)[1] تعیین می‌شود.

نقش دنبالهٔ پلی (A) در شروع

دنبالهٔ ′3 پلی (A) و پروتئین متصل شونده به آن "pablp" برای شروع مؤثر پروتئین‌سازی ضروری هستند. دنبالهٔ پلی (A) اتصال مجدد زیر واحد 40S ریبوزومی به mRNA را از طریق مجموعهٔ پیچیده‌ای از واکنش‌ها تحریک می‌کند. pablp به پلی (A) متصل می‌شود. با eIF–4G پیوند برقرار می‌سازد که آن هم به نوبهٔ خود به eIF–4E متصل به ساختار کلاهک پیوند می‌شود امکان دارد که ساختاری حلقوی تشکیل شود و این موضوع زیر واحد 40S ریبوزومی را به انتهای ′5 mRNA هدایت کند، این همکاری‌ها این موضوع را که ساختار کلاهک و دنبالهٔ پلی (A) اثر «هم تشدید کننده» در سنتز پروتئین دارند را توضیح می‌دهد.

تشکیل کمپلکس شروع 80S

اتصال زیر واحد ریبوزومی 60S به کمپلکس شروع 48S با هیدرولیز GTP متصل به eIF–2 به‌وسیله eIF–5 صورت می‌گیرد. این واکنش باعث آزادشدن عوامل شروع متصل به کمپلکس شروع 48S می‌شود و نیز باعث تلفیق سریع زیر واحدهای 40S و 60S و تشکیل ریبوزوم 80S می‌شود. در این نقطه، met–tRNA^{i} بر روی جایگاه P ریبوزوم قرار دارد و بـرای شروع چـرخه طویل شدن آماده است.

عمــل تنظیم‌کنندگی eIF-4E، ســرعت شــروع نســخه‌برداری را کنتــرل می‌کنــد:

کمپلکس 4F از اهمیت ویژه‌ای در کنترل سرعت ترجمه پروتئین برخوردار است. همان‌طور که در مطالب قبلی توضیح داده شد، 4F کمپلکسی متشکل از 4E (که در انتهای ′5 ملکول mRNA به ساختمان کلاهک m7G اتصال می‌یابد) و 4G (که به عنوان یک پروتئین داربستی عمل می‌کند) است. 4G علاوه بر اتصال به 4E به eIF–3 نیز متصل می‌شود؛ eIF–3 باعث اتصال کمپلکس به زیرواحد ریبوزومی 40S می‌شود. همچنین این ملکول موجب اتصال 4A و 4B (کمپلکس ATPase– هلیکاز) به یکدیگر می‌شود که به بازشدن مارپیچ RNA کمک می‌کند.

4E مسئول شناسایی ساختمان کلاهک mRNA است، این مرحله در ترجمه یک مرحله محدودکننده سرعت است.

طویل شدن نیز یک روند چند مرحله‌ای است که عوامل فرعی موجب تسهیل آن می‌شوند:

طویل‌شدن، پـدیـده‌ای دوره‌ای است که بـرروی ریبوزوم صورت گـرفته طی آن در یک زمـان یک اسید آمینه بـه پپتید تازه سنتز شده، اضـافه می‌شود. تـوالی پپتید با تـرکیب کدون‌های mRNA مشخص می‌شود. طـویل شدن شامل چندین مـرحله می‌شود که به‌وسیله پروتئین‌هایی به نـام عامل طـویل شدن (EFs) کاتالیز می‌شوند. مراحل مذکور عبارتند از:

۱) اتصال آمینواسیل – tRNA به جایگاه A، ۲) تشکیل پیوند پپتیدی و ۳) جابه‌جایی ریبوزوم بر روی mRNA.

اتصال آمینواسیل tRNA به جایگاه A

در ریبوزوم کامل 80S که طی روند شروع تشکیل شده است، جایگاه A (جایگاه آمینواسیل یا پذیرنده) آزاد است. برای اتصال آمینواسیل – tRNA مناسب به جایگاه A، شناسایی کدون صحیح ضروری است. عامل طویل‌شدن EF1A، با GTP و آمینو اسیل – tRNA در حال ورود، کمپلکسی سه‌تایی تشکیل می‌دهد. سپس، این کمپلکس با آزاد شدن EF1A • GDP و فسفات، ورود آمینواسیل – tRNA به جایگاه A را امکان‌پذیر می‌کند. هیدرولیز GTP به وسیله جایگاه فعالی روی ریبوزوم کاتالیز می‌شود. EF1A • GDP به کمک سایر عوامل پروتئینی محلول و GTP به EF1A • GDP تبدیل می‌شود.

1. Kozak consensus sequences

تشکیل پیوند پپتیدی

گروه α – آمینواسیل – tRNA جدید موجود در جایگاه A، یک حمله نوکلئوفیلی بر روی گروه کربوکسیل استریفیهٔ پپتیدیل – tRNA واقع در جایگاه P (جایگاه پپتیدیل یا پلی‌پپتید) انجام می‌دهد. در مرحلهٔ شروع ترجمه، این جایگاه به وسیلهٔ آمینواسیل – $tRNA\ met^{i}$ اشغال می‌شود. کاتالیزور این واکنش، جزئی از 28S RNA زیرواحد ریبوزومی 60S یعنی پپتیدیل ترانسفراز است. این مورد، نمونه دیگری از فعالیت ریبوزوم است و نشان دهندهٔ نقش مهم و غیرقابل پیش‌بینی مستقیم RNA در سنتز پروتئین است. به دلیل اینکه اسید آمینه واقع بر آمینواسیل tRNA– قبلاً «فعال شده» است، به منبع انرژی اضافه‌ای برای این واکنش نیاز نیست. این واکنش باعث اتصال زنجیره پپتیدی در حال طویل شدن به tRNA در جایگاه A می‌شود.

جابه‌جایی

tRNAیی که اکنون دآسیله شده است به‌وسیله آنتی‌کدونش یک انتها به جایگاه p و به‌وسیلهٔ دنبالهٔ باز CCA به یک جایگاه خروج[1] (E) بر روی زیر واحد بزرگ ریبوزومی متصل می‌شود.

در این هنگام، فاکتور طویل شدن۲ (EF2) به پپتیدیل tRNA متصل شده و آن را از جایگاه A به P منتقل می‌کند. tRNAی دآسیله به نوبه خود روی جایگاه E است که از آنجا ریبوزوم را ترک می‌کند. کمپلکس EF2_ GDP به EF2_GDP هیدرولیز می‌شود و به طور مؤثری mRNA را به میزان یک کدون جلو می‌برد و جایگاه A برای اشغال مجدد به‌وسیله کمپلکس سه تایی tRNA_ EF1A_GTP و دوره دیگری از روند طویل‌شدن آماده می‌شود. برای قرار گرفتن جزء آمینواسیل بر روی ملکول tRNA، هیدرولیز یک ATP به یک AMP (معادل هیدرولیز دو ملکول ATP به دو ADP و فسفات) ضروری است. ورود آمینواسیل –tRNA به جایگاه A باعث هیدرولیز یک GTP به GDP می‌شود. همچنین، جابجایی پپتیدیل – tRNA تازه تشکیل شده واقع در جایگاه A به جایگاه P به کمک eEF_2 منجر به هیدرولیز GTP به GDP و فسفات می‌شود. بنابراین، انرژی مورد نیاز برای تشکیل یک پیوند پپتیدی معادل انرژی حاصل از هیدرولیز دو ملکول ATP به ADP و دو ملکول GTP به GDP یا هیدرولیز چهار پیوند فسفات پرانرژی است. یک ریبوزوم یوکاریوتی قادر است در هر ثانیه شش اسیدآمینه را به یکدیگر متصل کند؛ سرعت ریبوزوم‌های پروکاریوتی ۱۸ اسید آمینه در هر ثانیه است. از این رو، روند سنتز پپتید تا هنگام رسیدن به کدون خاتمه با سرعت و دقت بالایی صورت می‌گیرد.

خاتمه هنگامی روی می‌دهد که یک کدون توقف مورد شناسایی قرار گیرد:

خاتمه در مقایسه با شروع و طویل شدن، روندی نسبتاً ساده است. پس از طی چند چرخه طویل شدن که منجر به پلیمرایزاسیون اسیدهای آمینه خاص و تبدیل آنها به یک ملکول پروتئینی می‌شود، کدون توقف یا خاتمه‌دهندهٔ mRNA (UAA، UAG، UGA) در جایگاه A ظاهر می‌شود. در حالت عادی، tRNA دارای آنتی کدونی که قادر به شناسایی چنین پیام خاتمه‌ای باشد، وجود ندارد. عامل رهاکننده[2] RF1 تشخیص می‌دهد که یک کدون توقف در جایگاه A قرار گرفته است RF1 به‌وسیله کمپلکس متشکل از عامل رهاکننده RF3 و GTP متصل شده به آن، پیوند خود را برقرار می‌سازد. این کمپلکس همراه با پپتیدیل ترانسفراز هیدرولیز پیوند بین پپتید و tRNA اشغال‌کننده جایگاه P را پیش می‌برد. از این رو به جای یک اسید آمینه، یک ملکول آب اضافه می‌شود. هیدرولیز فوق، باعث آزاد شدن پروتئین و tRNA از جایگاه P می‌شود. با انجام هیدرولیز و آزادشدن پروتئین و tRNA، ریبوزوم ۸۰S به زیرواحدهای

1. exit site

2. releasing factor

40S و 60S تفکیک می‌شود و زیرواحدهای فوق مجدداً وارد چرخه جدیدی می‌شوند. بنابراین عوامل آزادکننده، پروتئین‌هایی هستند که هنگام پرشدن جایگاه A به‌وسیله یک کدون بی‌معنی (توقف)، پیوند پپتیدیل – tRNA را هیدرولیز می‌کنند. آن‌گاه mRNA از ریبوزوم (که به اجزای 40S و 60S خود تفکیک می‌شود) آزاد می‌شود و یک چرخه دیگر می‌تواند تکرار شود.

mRNA: حاوی کدون است. کدون آغاز ترجمه AUG است و در نتیجه در یوکاریوت‌ها اسیدآمینه متیونین اولین اسید آمینه شرکت‌کننده در ساخت پروتئین است. کدون‌های پایان ترجمه UAA، UAG و UGAهستند.

بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مثل تتراسایکلین، اریترومایسین و کلرامفنیکل با RNA ریبوزومی پروکاریوتی واکنش داده و سنتز پروتئین را مهار می‌کنند. آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل پورومایسین سنتز پروتئین را در تمام ریبوزوم‌ها (پروکاریوتی و یوکاریوتی) مهار می‌کنند. سیکلوهگزامید ریبوزوم یوکاریوتی را مهار می‌کند و سم دیفتری به صورت اختصاصی سنتز پروتئین را در پستانداران مهار می‌کند. (با غیرفعال کردن eEF2)

اپران لاکتوز در E.coli

به طور کلی به مجموعه ژن‌هایی که بیان آنها توسط یک پروموتور کنترل می‌شود اپران گویند. در Ecoli سه ژن Z (ژن بتا گالاکتوزیداز)، Y (ژن لاکتوزپرمئاز) وA (ژن ترانس استیلاز) تحت اثر یک پروموتور (P) قرار دارند. به حد فاصل بین پروموتور و اپران، ناحیه اپراتور (O) گفته می‌شود. ژن دیگری به نام ژن I (ژن تولید کننده Repressor) در کنار پروموتور قرار دارد که توسط ناحیه‌ای به نام CAP site از آن جدا می‌شود. هنگامی که لاکتوز در محیط نداریم، ژن I به تولید repressor می‌پردازد و این ماده به ناحیه اپراتور چسبیده و مانع اتصال RNA پلیمراز به پروموتور می‌شود. در نتیجه اپران غیرفعال است. اگر تنها قند مورد استفاده باکتری لاکتوز باشد، مقدار کمی از آن توسط بتاگالاکتوزیداز به آلولاکتوز مبدل می‌شود و در نهایت اپران فعال می‌شود. اما هر گاه گلوکز در محیط کم باشد، محتوای cAMP بالا می‌رود. cAMP به پروتئینی به نام CAP می‌چسبد و در محل CAPsite می‌نشیند و در نتیجه این عمل اپران فعال می‌شود.

R		P	O	Z	Y	A	

R ← ژن ناظم P ← ژن پروموتور

O ← ژن اپراتور A, Y, Z ← ژن‌های ساختمانی

سؤالات فصل هفدهم

۱. کدام‌یک در همانندسازی یا ترمیم DNA آسیب‌دیده خاصیت آندونوکلئازی دارد؟
(پزشکی شهریور ۹۰)

الف) DNA پلی‌مراز I
ب) توپو ایزومراز
ج) هلیکاز
د) DNA پلی‌مراز III

۲. کدام‌یک با برش یک زنجیره مارپیچ DNA سبب کاهش تاخوردگی (super coil) می‌شود؟
(پزشکی اسفند ۹۰)

الف) هلیکاز
ب) لیگاز
ج) توپو ایزومراز I
د) توپو ایزومراز II

۳. در پردازش hnRNA در یوکاریوت‌ها همه موارد زیر انجام می‌شود به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) حذف اگزون‌ها و اتصال اینترون‌ها

ب) حذف توالی '۳ اولیه

ج) اضافه‌شدن کلاهک به انتهای '۳

د) اضافه‌شدن دم Poly A

۴. همانندسازی DNA در مرحله شروع در باکتری‌ها با کدام مکانیسم کنترل می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) PHمحیط

ب) غلظت نوکلئوتیدی

ج) متیله‌شدن DNA

د) فسفریله‌شدن DNA پلی‌مراز

۵. محل پرو موتور (راه‌انداز)، پایان رونویسی و پایان ترجمه به‌ترتیب در کدام‌یک از موارد زیر قرار دارد؟ (از راست به چپ) (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) RNA–DNA–DNA

ب) RNA – DNA – ریبوزوم

ج) RNA – RNA – ریبوزوم

د) RNA–DNA– RNA

۶. نقش الولاکتوز و c AMP در فعالیت اپرون لاکتوز چگونه است؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) مهارکننده – مهارکننده

ب) فعال‌کننده – مهارکننده

ج) مهارکننده – فعال‌کننده

د) فعال‌کننده – فعال‌کننده

۷. مکانیسم عمل داروی ضدسرطان متوتروکسات کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۱)

الف) آنالوگ نوکلئوتیدهای تری فسفاته است.

ب) از تشکیل تتراهیدروفولات جلوگیری می‌کند.

ج) کرباموئیل فسفات سنتتاز II را مهار می‌کند.

د) ریبونوکلئوتید ردوکتاز را مهار می‌کند.

۸. کدام‌یک در اتصال قطعات اوکازاکی نقش دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) پریماز

ب) لیگاز

ج) ژیراز

د) توپو ایزومراز

۹. کدام آنالوگ نوکلئوتیدی زیر به‌عنوان دارو در درمان HIV استفاده می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) Ribothymidine

ب)Pseudouridine

ج) Isopentyl adenosine

د) Azido deoxy thymidine

۱۰. در ترمیم آسیب مرتبط به تشکیل تیمین دیمرهای آنزیم‌های زیر شرکت دارند به‌جز؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) آندونوکلئاز

ب) گلیکوزیلاز

ج) DNA پلی‌مراز

د) DNAلیگاز

۱۱. کدام‌یک از موارد زیر به‌ترتیب باعث مهار همانندسازی و رونویسی در باکتری می‌شوند؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) نالیدیکسیک اسید – ریفامایسین

ب) استرپتومایسین – ریفامایسین

ج) میتومایسین – استرپتومایسین

د) پورمایسین – آلفا آمانتین

۱۲. از تمام روش‌های تنظیم بیان ژن در یوکاریوت‌ها استفاده می‌شود به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) تزاید ژنی (Gene Amplification)

ب) تغییرات هیستونی (Histone Modification)

ج) تنظیم همزمان رونویسی و ترجمه

د) تنظیم طول عمر mRNA

۱۳. اگر در همانندسازی در اثر اشتباه DNA پلی‌مراز مقابل تیمین، سیتوزین قرار گیرد. کدام سیستم ترمیمی آن را اصلاح می‌کند و در صورت عدم ترمیم چه نوع جهشی رخ داده است؟

(پزشکی اسفند ۹۳)

الف) Insertion – Nucleotide Excision
ب) Transition – Base Excision
ج) Transition – Mismatch
د) Deletion – Base Excision

۱۴. کلرامفنیکل کدام آنزیم را در مسیر سنتز پروتئین مهار می‌کند؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) ترانس لوکاز
ب) پپتیدیل ترانسفراز
ج) RNAپلی‌مراز
د) آمینواسید سنتتاز

۱۵. کدام‌یک از آنزیم‌های زیر از کوتاه‌شدن انتهاهای DNA طی همانندسازی در سلول‌های یوکاریوتی جلوگیری می‌کند؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) هلیکاز
ب) پریماز
ج) تلومراز
د) توپو ایزومراز

۱۶. ترکیبی که RNA پلی‌مراز III را مهار می‌کند، کدام نوع RNA را در سلول کاهش می‌دهد؟

(پزشکی اسفند ۹۴)

الف) rRNA
ب) tRNA
ج) mRNA
د) miRNA

۱۷. تمام موارد در ارتباط با کدون‌های ژنتیکی صحیح هستند به‌جز؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) یک اسید آمینه ممکن است چند tRNA داشته باشد.
ب) یک tRNA ممکن است مربوط به چند کدون باشد.
ج) یک اسید آمینه می‌تواند چند کدون داشته باشد.
د) یک کدون می‌تواند رمز چند اسید آمینه باشد.

۱۸. در همانندسازی DNA، کدام‌یک نقش RNA پلی‌مرازی دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) هلیکاز
ب) پریماز
ج) DNA پلی‌مراز I
د) RNase H

۱۹. در دیفتری، کدام مرحله از فرایند ترجمه تحت تأثیر عفونت مختل می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) خاتمه
ب) شروع
ج) طویل‌شدن
د) اتصال اسید آمینه به t RN

پاسخ‌نامه فصل هفدهم

سؤال	پاسخ
۱	ب
۲	ج
۳	الف
۴	ج
۵	الف
۶	د
۷	ب
۸	ب
۹	د
۱۰	ب
۱۱	الف
۱۲	ج
۱۳	ب
۱۴	ب
۱۵	ج
۱۶	ب
۱۷	د
۱۸	ب
۱۹	ج

فصل ۱۸

متابولیسم اسیدهای نوکلئیک

سنتز بازهای پورین (de novo)

سه فرآیندی که در بیوسنتز نوکلئوتید پورینی شرکت می‌کنند، به ترتیب کاهش اهمیت عبارتند از:
۱) سنتز از واسطه‌های آمفی‌بولیک (سنتز مستقل؛ de novo)، ۲) فسفریلاسیون پورین‌ها، ۳) فسفریلاسیون نوکلئوزیدهای پورینی.

اینوزین منوفسفات (IMP) از واسطه‌های آمفی‌بولیک سنتز می‌شود

مواد واسطه و واکنش‌هایی که در تبدیل α - D- ریبوز - ۵- فسفات به اینوزین مونوفسفات (IMP) نقش دارند را نشان می‌دهد. علاوه‌بر اینکه ۵- فسفوریبوزیل ۵ پیروفسفات اولین واسطه تولید شده در مسیر NOVO برای بیوسنتز پورین است، یک واسطه در مسیر بازیافت پورین و در بیوسنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی، NAD^+ و $NADP^+$ است. مسیرهای مجزایی پس از این باعث تشکیل AMP و GMP می‌شوند.

پس از این انتقال فسفریل از ATP، AMP و GMP را به ADP و GDP تبدیل می‌کند. تبدیل GDP به GTP با انتقال یک گروه فسفریل دیگر از ATP همراه است در حالیکه تبدیل ADP به ATP در درجهٔ اول با روند اکسیداتیو فسفریلاسیون انجام می‌شود.

واکنش‌های «بازیافت»[1]، باعث تبدیل پورین‌ها و مشتقات آنها به مونونوکلئوتیدها می‌شوند:

تبدیل پورین‌ها، ریبونوکلئوزیدهای پورینی، و داکسی ریبونوکلئوزیدهای پورینی به مونونوکلئوتیدها، با دخالت واکنش‌هایی موسوم به واکنش‌های بازیافت (salvage) صورت می‌گیرد؛ این واکنش‌ها نسبت به واکنش‌های سنتز مستقل (de novo)، به انرژی خیلی کمتری نیاز دارند. مکانیسم با اهمیت‌تر، با فسفوریبوزیلاسیون یک پورین آزاد (Pu) به وسیلهٔ PRPP صورت گرفته، یک ′۵ – مونونوکلئوتید پورینی (Pu–RP) را تشکیل می‌دهد.

$$Pu+PP\text{-}RP \rightarrow Pu\text{–}RP+PPi$$

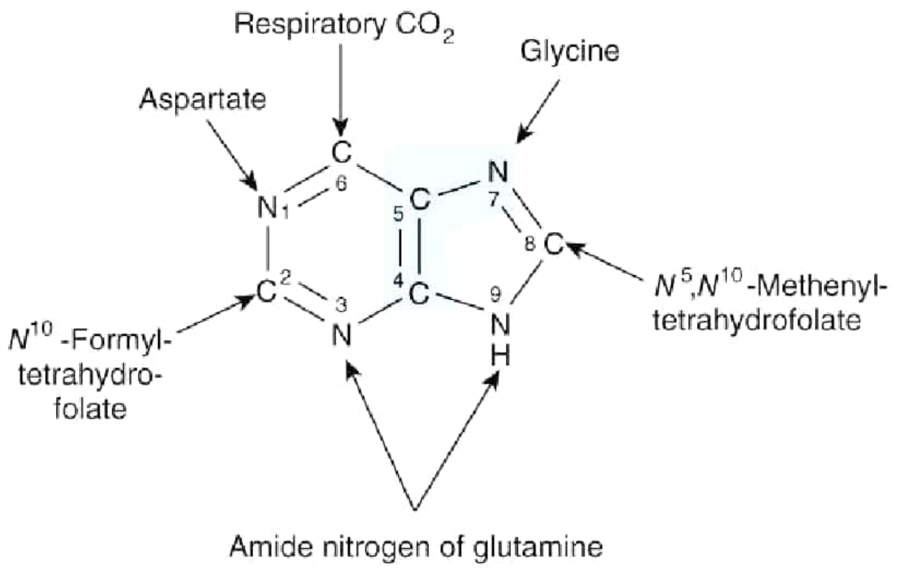
فسفوریل از ATP انتقال می‌یابد که توسط آدنوزین کاتالیز می‌شود و هیپوگزانتین – فسفوریبوزیل ترانسفراز آدنین، هیپوگزانتین و گوانین را به منونوکلئوتیدهایشان تبدیل می‌کند. واکنش بازیافت دیگری باعث انتقال فسفریل از ATP به پورین و ریبونوکلئوزیدها (PUR) می‌شود:

$$Pu\text{-}R + ATP \rightarrow PuR\text{-}P+ADP$$

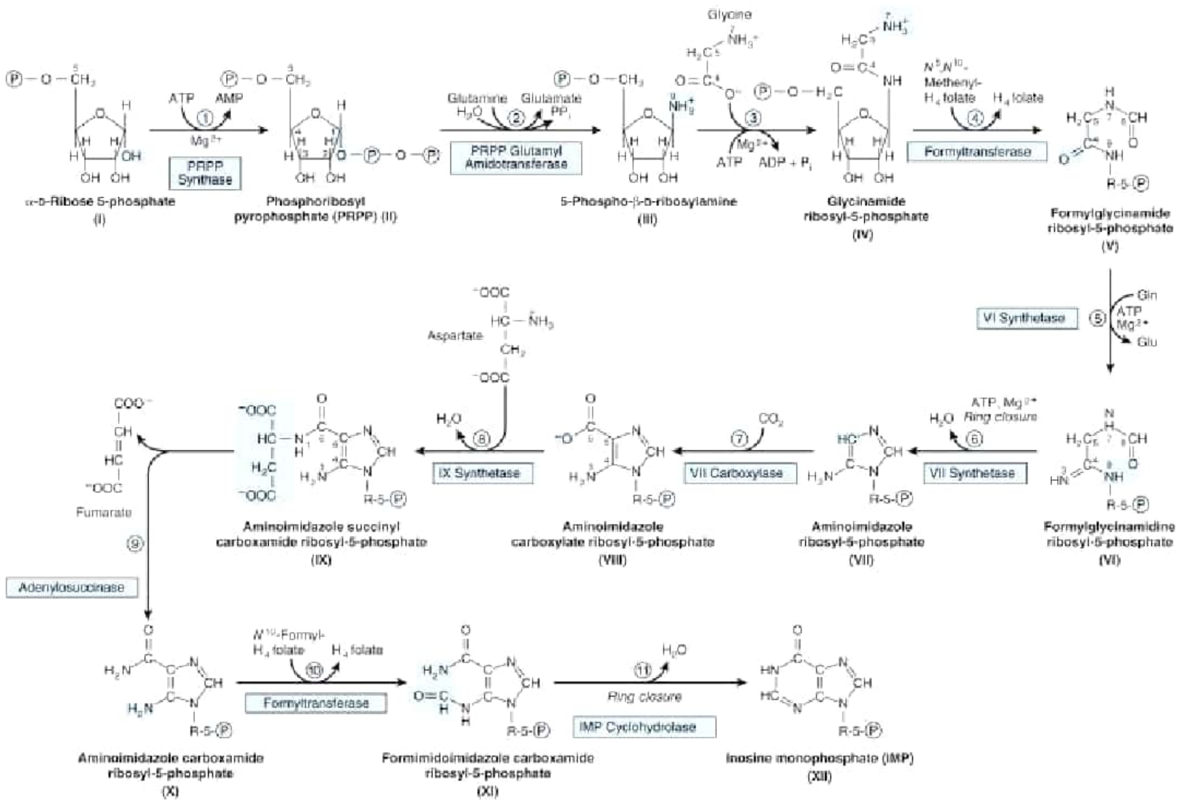
فسفوریلاسیون نوکلئوتیدهای پورین که توسط آدنوزین کیناز کاتالیز می‌شود، آدنوزین و داکسی آدنوزین را به AMP و dAMP تبدیل می‌کند. مشابه آن، داکسی سیتیدین کیناز، داکسی سیتیدین و ′۲– داکسی گوانوزین را فسفریله می‌کند و dCMP و dGMP ایجاد می‌شود.

C_6، C_5، C_4 و N_1 در پیریمیدین‌ها از آسپارتات، N_3 از گلوتامین و C_2 از Co_2 تأمین می‌شود.

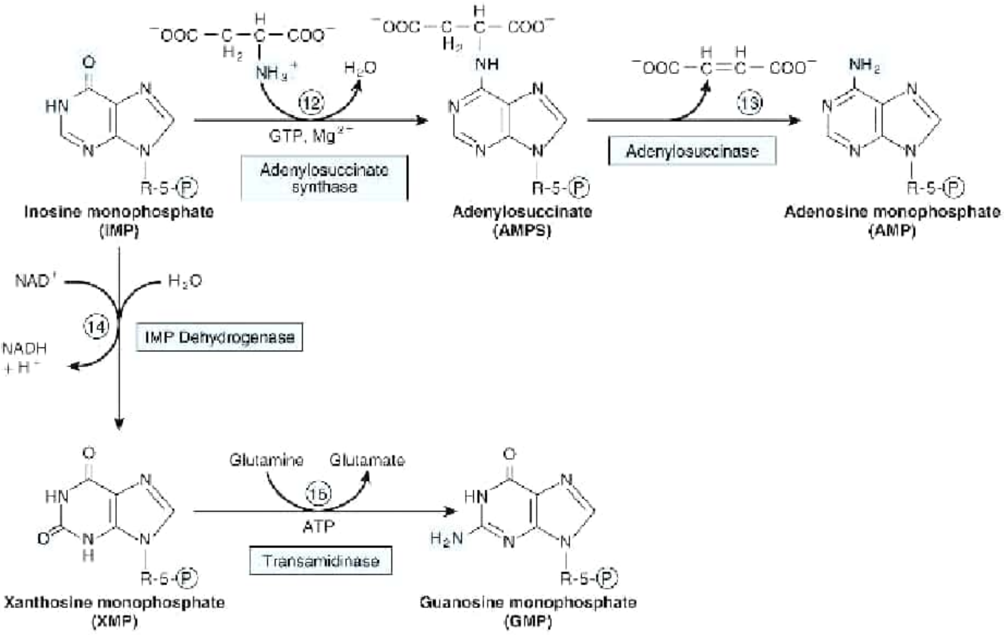
1. salvage reactions



شکل ۱ – ۱۸. منبع اتم‌های نیتروژن و کربن حلقه پورین. اتم‌های ۴ ، ۵، و ۷ (آبی پررنگ) از گلیسین مشتق می‌شوند.



شکل ۲ – ۱۸. بیوسنتز پورین از ریبوز ۵ – فسفات و **ATP**. (P یا PO_3^{2-} PO^{2-}).



شکل ۳- ۱۸. تبدیل IMP به AMP و GMP.

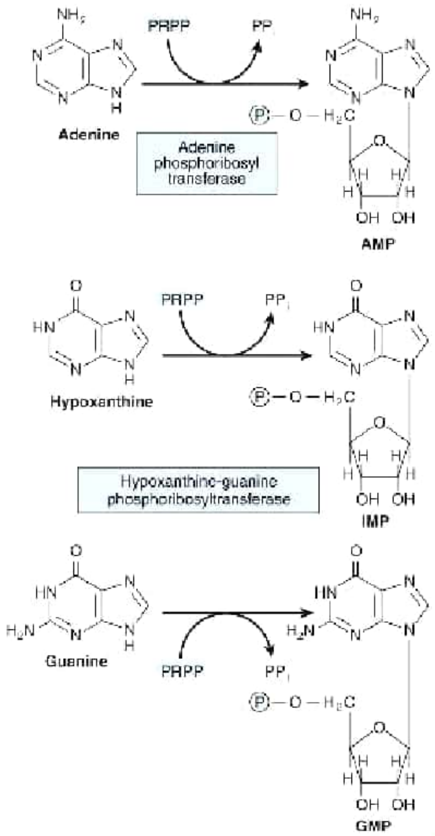
بیوسنتز کبدی پورین شدیداً کنترل شده است

AMP و GMP به صورت پس‌نورد، PRPP گلوتامین آمیدوترانسفراز را تنظیم می‌کنند

به دلیل اینکه بیوسنتز IMP با مصرف گلیسین، گلوتامین، مشتقات تتراهیدروفولات آسپارتات، و ATP همراه است، تنظیم بیوسنتز پورین‌ها ثمربخش خواهد بود. شاخص اصلی سرعت بیوسنتز مستقل (de novo) نوکلئوتید پورینی، غلظت PRPP است، که میزان ذخایر آن به سرعت‌های سنتز، مصرف، و تخریب PRPP بستگی دارد. سرعت سنتز PRPP به در دسترس بودن ریبوز -۵- فسفات و فعالیت PRPP سنتاز بستگی دارد. آنزیمی که به مهار پس‌نورد به‌وسیله AMP، ADP، GMP و GDP حساس است.

AMP و GMP به صورت پس‌نورد، تشکیل خود را از IMP تنظیم می‌کنند.

تبدیل IMP به ATP و GTP به وسیله دو مکانیسم تنظیم می‌شود. AMP و GMP به صورت پس‌نورد آدنیلوسکسینات سنتاز را تنظیم می‌کند، و GMP به صورت پس‌نورد، IMP دهیدروژناز را مهار می‌نماید علاوه بر این، تبدیل IMP به آدنیلوسکسینات در مسیر



شکل ۴-۱۸. فسفوریبوزیلاسیون آدنین، هیپوگزانتین و گوانین برای تشکیل AMP، IMP و GMP (به‌ترتیب).

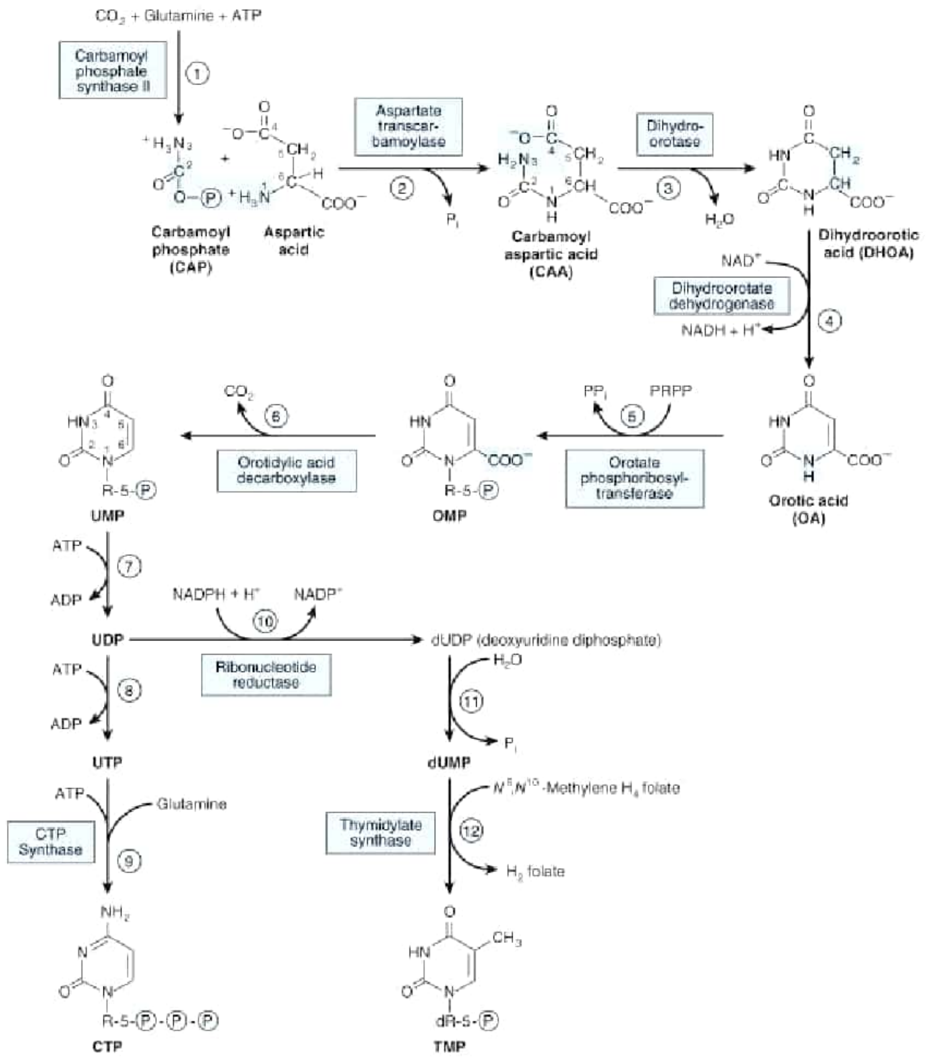
تبدیل به AMP به GTP نیاز دارد، و تبدیل گزانتینیلات (XMP) به GMP، به ATP احتیاج دارد. تنظیم متقاطع موجود بین مسیرهای متابولیسم IMP، باعث می‌شود که در صورت کمبود یکی از نوکلئوتیدها، سنتز نوکلئوتید پورینی دیگر کاهش یابد. AMP و GMP، هیپوگزانتین – گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز را که هیپوگزانتین و گوانین را به IMP و GMP تبدیل می‌کند نیز مهار می‌کنند و GMP به صورت پس‌نورد PRPP گلوتامیل آمیدو ترانسفراز را مهار می‌کند.

احیای ریبونوکلئوزیدهای دی‌فسفات‌ها باعث تشکیل داکسی ریبونوکلئوزید دی‌فسفات‌ها می‌شود.

بیوسنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی

کاتالیز کنندهٔ واکنش نخستین، کارباموئیل فسفات سنتاز II سیتوزولی است. این آنزیم با کارباموئیل فسفات سنتاز I میتوکندریایی که در سنتز اوره نقش دارد متفاوت است. بنابراین وجود نقش‌های مختلف در سلول باعث وجود دو منبع مستقل از هم کارباموئیل فسفات می‌شود.

PRPP که در سنتز نوکلئوتیدهای پورینی در مراحل نخستین نقش دارد. در بیوسنتز پیریمیدین‌ها درمراحل خیلی دیرتری شرکت می‌کند.



شکل ۵– ۱۸. مسیر بیوسنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی.

مولکول‌های اوراسیل و سیتوزین داکسی‌ریبونوکلئوزید، بازیافت می‌شوند.

در حالیکه سلول‌های پستانداران، پیریمیدین‌های آزاد اندکی را مورد بازیافت قرار می‌دهند، واکنش‌های بازیافت (Salvage)، ریبونوکلئوزیدهای یوریدین و سیتیدین و دِاکسی‌ریبونوکلئوزیدهای تیمیدین و دِاکسی سیتیدین را به نوکلئوتیدهای مربوطه‌شان تبدیل می‌کنند. فسفریل ترانسفرازهای وابسته به ATP (کینازها) فسفریلاسیون نوکلئوزید دی‌فسفات‌های ′۲- داکسی‌سیستیدین، ′۲- دِاکسی گوانوزین و ′۲- دِاکسی آدنوزین به نوکلئوزید تری‌فسفات‌های مربوطه‌شان را کاتالیز می‌کنند.

علاوه بر این، اورات فسفوریبوزیل ترانسفراز، آنزیمی مربوط به سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی، با عملکرد بازیافتی اسید اورتیک را به اوروتیدین مونوفسفات (OMP) تبدیل می‌کند.

انسان‌ها، پورین‌ها را به اسیداوریک کاتابولیزه می‌کنند :

انسان‌ها، نوکلئوزیدهای آدنوزین و گوانوزین را به اسید اوریک تبدیل می‌کنند. ابتدا آدنوزین به‌وسیله آدنوزین دِمیناز، دآمینه شده اینوزین ایجاد می‌شود.

در پستانداران غیر از پریمات‌های عالی، آنزیم اوریکاز باعث شکسته شدن اسیداوریک شده، محصول انتهایی آلانتوئین را تشکیل می‌دهد که بسیار محلول در آب است. با این حال، چون انسان‌ها فاقد اوریکاز هستند، محصول انتهایی کاتابولیسم پورین در انسان، اسید اوریک است.

نقرس[1]، اختلال متابولیک کاتابولیسم پورین است

اختلالات ژنتیکی مختلفی در سنتز PRPP از لحاظ بالینی به صورت نقرس تظاهر می‌یابند. هر کدام از این اختلال‌ها (مانند بالا بودن Vmax، افزایش تمایل به ریبوز ۵- فسفات، یا مقاومت در برابر مهار پس‌نورد) منجر به تولید بیش از حد و دفع بیش از حد کاتابولیت‌های پورین‌ها می‌شوند.

1. gout

وقتی که سطح اورات سرم از حد قابل انحلال آن تجاوز کند، اورات سدیم، در بافت‌های نرم و مفاصل به شکل کریستالی در می‌آید و باعث واکنش التهابی آرتریت نقرسی می‌شود. ولی اکثر موارد بالینی نقرس ناشی از اختلال در فرآیندهای کلیوی مربوط به دفع اسیداوریک هستند.

سایر اختلالات کاتابولیسم پورین

در حالی‌که حالات کمبود پورین در انسان نادرند، اختلالات ژنتیکی متعددی در کاتابولیسم پورین مشخص شده‌اند. بر این اساس که بیماران مقادیر طبیعی یا افزایش یاخته ای از اورات تام را دفع نمایند، می‌توان هیپراوریسمی‌ها را از یکدیگر متمایز کرد. برخی از هیپراوریسمی‌ها بازتاب نقایص آنزیمی خاصی هستند، تعدادی از آنها نیز به دنبال بیماری‌هایی نظیر سرطان یا پسوریازیس که نوسازی بافت در آنها افزایش می‌یابد، ایجاد می‌شوند.

سندرم لِش - نیهان

سندرم لش - نیهان[2]، یک هیپراوریسمی ناشی از افزایش تولید است که با ایجاد مکرر سنگ‌های اسیداوریکی و سندرم عجیب قطع عضو خودبخودی[3] همراه است. این بیماری حاصل نقص در هیپوگزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (آنزیمی دخیل در بازیافت پورین‌ها) است. افزایش حاصله در PRPP داخل سلولی باعث افزایش تولید پورین‌ها می‌شود. جهش‌هایی که باعث کاهش یا عدم فعالیت هیپوگزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز می‌شوند عبارتند از جهش‌های حذفی، جهش‌های قالبی[4]، جهش‌های جانشین شدن بازها به جای یکدیگر و جهش‌هایی که باعث mRNA-splicing نابجا می‌شوند.

2. Lesch -Nyhan syndrome
3. self -mutilation
4. Frameshift mulations

بیماری فون – ژیرکه

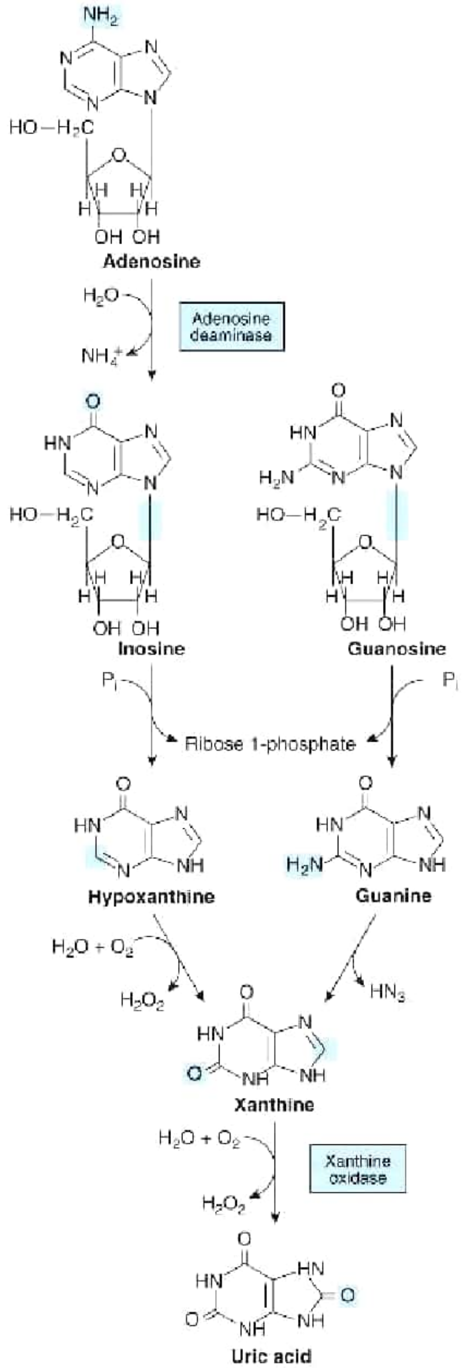
افزایـش تولیـد پوریـن و هیپراوریسـمی در بیمـاری فون‌ژیرکـه[1] (کمبـود گلوکـز ۶– فسـفاتاز)، ثانویـه بـه افزایش تولید پیش‌سـاز PRPP یعنی ریبوز ۵– فسـفات روی می‌دهـد. علاوه‌برایـن، اسـید لاکتیـک همـراه، آسـتانه کلیـوی مربـوط بـه اورات را بـالا بـرده، باعـث افزایـش اورات تـام بـدن می‌شـود.

هیپواوریسمی

هیپواوریسـمی و افزایـش دفع هیپوگزانتیـن و گزانتین با کمبـود گزانتین اکسـیداز همراهند؛ کمبـود آنزیم فوق ناشـی از یک نقص ژنتیکی یا آسـیب شـدید کبد اسـت. در بیمـاران مبتـلا بـه کمبـود شـدید گزانتیـن اکسـیداز ممکـن اسـت گزانتینـوری و ایجاد سـنگ‌های گزانتینی تظاهـر کند.

کمبـود آدنوزیـن دِآمینـاز و پوریـن نوکلئوزید فسفر یلاز

کمبـود آدنوزیـن دِآمینـاز بـا نوعـی بیمـاری نقـص ایمنـی همـراه اسـت، کـه در آن لنفوسـیت‌های مشـتق از تیمـوس (سـلول‌های T) و لنفوسـیت‌های مشـتق از مغـز اسـتخوان (سـلول‌های B) هـر دو کم و دچار سـوء عملکـرد هسـتند. بیمـاران از نقـص ایمنـی شـدید رنـج می‌برنـد. در غیـاب جایگزینـی آنزیم یا عـدم انجام پیوند مغـز اسـتخوان، اغلب عفونت‌های کشـنده، شـیرخواران را از پـای در می‌آورد. کمبود پورین نوکلئوزید فسـفریلاز بـا کمبود شـدید سـلول‌های T و عملکرد ظاهـراً طبیعی سـلول‌های B همراه اسـت. به نظر می‌رسـد که اختلال عملکـرد ایمنی، حاصـل تجمع dGTP و dATP باشـد، کـه باعث مهار ریبونوکلئوتید ردوکتـاز و در نتیجه تخلیه سـلول‌ها از پیش‌سـازهای DNA، می‌شـود.

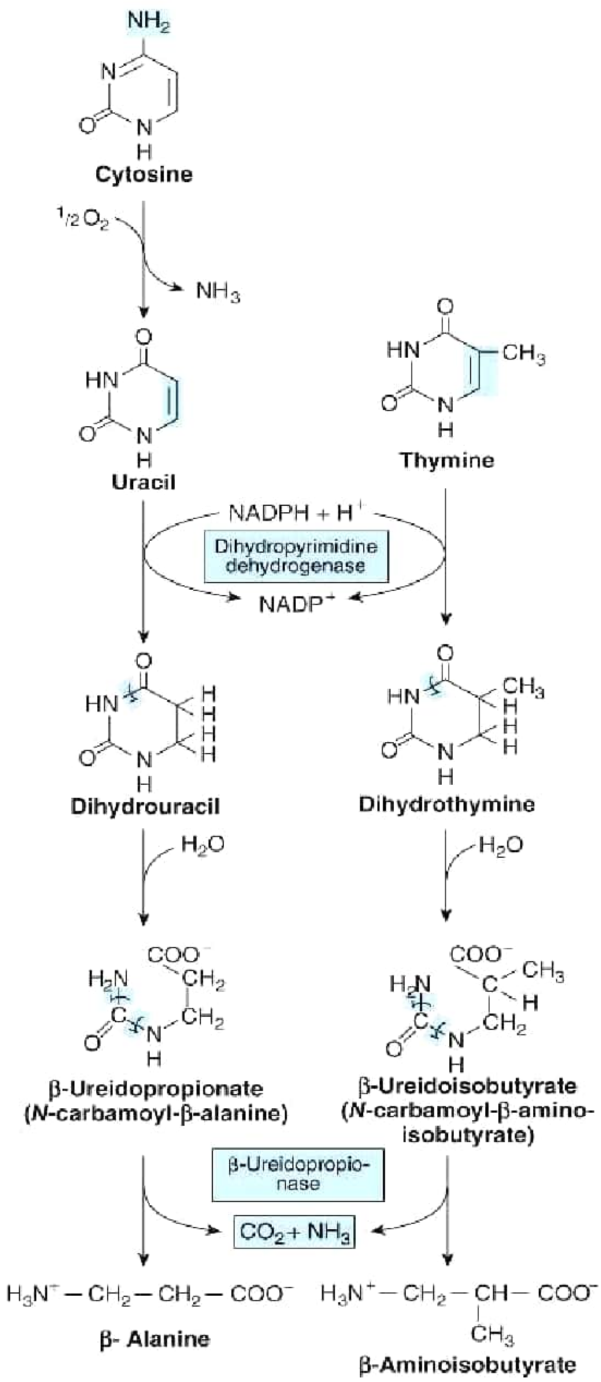


شکل ۶–۱۸. تشکیل اسید اوریک از نوکلئوزیدهای پورینی به کمک بـازهای پورینی هیپوگـزانتین، و گوانین. داکسی ریبونوکلئوزیدهای پـورینی به وسیله همین مسیر کـاتـابـولیک و همین آنـزیم‌ها (کـه همگی در مخاط دستگاه گوارش پستانداران یـافت می‌شوند) تخریب می‌شوند.

1. Von Gierke's disease

کاتابولیسم پیریمیدین‌ها، باعث تولید متابولیت‌های محلول در آب می‌شود.

برخلاف محصولات کاتابولیسم پورین‌ها که قابلیت انحلال بسیار کمی دارند، محصولات نهایی کاتابولیسم پیریمیدین‌ها بسیار محلول در آب هستند؛ این محصول عبارتند از: β، NH_3، CO_2– آلانین، و β– آمینوایزوبوتیرات. در انسان از طریق ترانس‌آمیناسیون β – آمینوبوتیرات به متیل مالونات سمی آلدئید تبدیل می‌شود که بعداً به تشکیل سوکسینل کوآ منجر می‌شود.



شکل ۷–۱۸. کاتابولیسم پیریمیدین‌ها.

سؤالات فصل هجدهم

۱. تمام ترکیبات زیر در سنتز بازهای پیریمیدینی شرکت دارند به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۰)

الف) گلایسین
ب) گلوتامین
ج) آسپارتات
د) دی‌اکسیدکربن

۲. از کاتابولیسم GTP کدام ماده تولید می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) اوره
ب) اسید اوریک
ج) آمونیاک
د) بتاآلانین

۳. همه ترکیبات زیر پیش‌ساز حلقه پورین هستند به‌جز؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) آسپارتات
ب) گلیسین
ج) آلانین
د) گلوتامین

۴. کمبود اسید فولیک از طریق کدام مکانیزم باعث کم‌خونی مگالوبلاستیک می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۱)

الف) کاهش بیوسنتز تیمیدین
ب) توقف متیلاسیون DNA
ج) کاهش متیلاسیون هیستون‌ها
د) توقف تبدیل IMP به AMP و GMP

۵. اینوزین حدواسط کاتابولیسم، کدام‌یک از نوکلئوزیدهای زیر است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) یوریدین
ب) گوانوزین
ج) سیتیدین
د) آدنوزین

۶. محصول تجزیه نهایی تیمین چیست؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) اوره
ب) بتاآمینوبوتیریک اسید
ج) اسید اوریک
د) کراتینین

۷. کدام‌یک از بازها یا نوکلئوزیدهای زیر به‌طور طبیعی در ساختمان اسیدهای نوکئیک وجود دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) سودو اوریدین
ب) تیوگوانین
ج) مرکاپتو پورین
د) فاوئورو اوراسیل

۸. بیشترین مقدار بتاآمینوبوتیریک اسید در نتیجه کاتابولیسم، کدام‌یک از موارد زیر حاصل می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) rRNA
ب) DNA
ج) mRNA
د) tRNA

۹. کدام ترکیب در مسیر بیوسنتز پورین‌ها و پیریمیدین‌ها مشترک است؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) کرباموئیل فسفات
ب) اوروتیک اسید
ج) فسفوریبوزیل پیروفسفات
د) اینوزین– ۵' – مونوفسفات

۱۰. سندرم لش - نیهان به‌علت نقص در کدام آنزیم ایجاد می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

الف) هیپو گزانتین – گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز
ب) گلوتامیل فسفوریبوزیل ترانسفراز
ج) پورین نوکلئوتیداز
د) پورین دآمیناز

۱۱. اختلال در کدام آنزیم عامل بروز بیماری لیش – نیهان است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) هیپو گزانتین – گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز

ب) فسفوفروکتو کیناز I

ج) پیرووات کیناز

د) استیل کوآ کربوکسیلاز

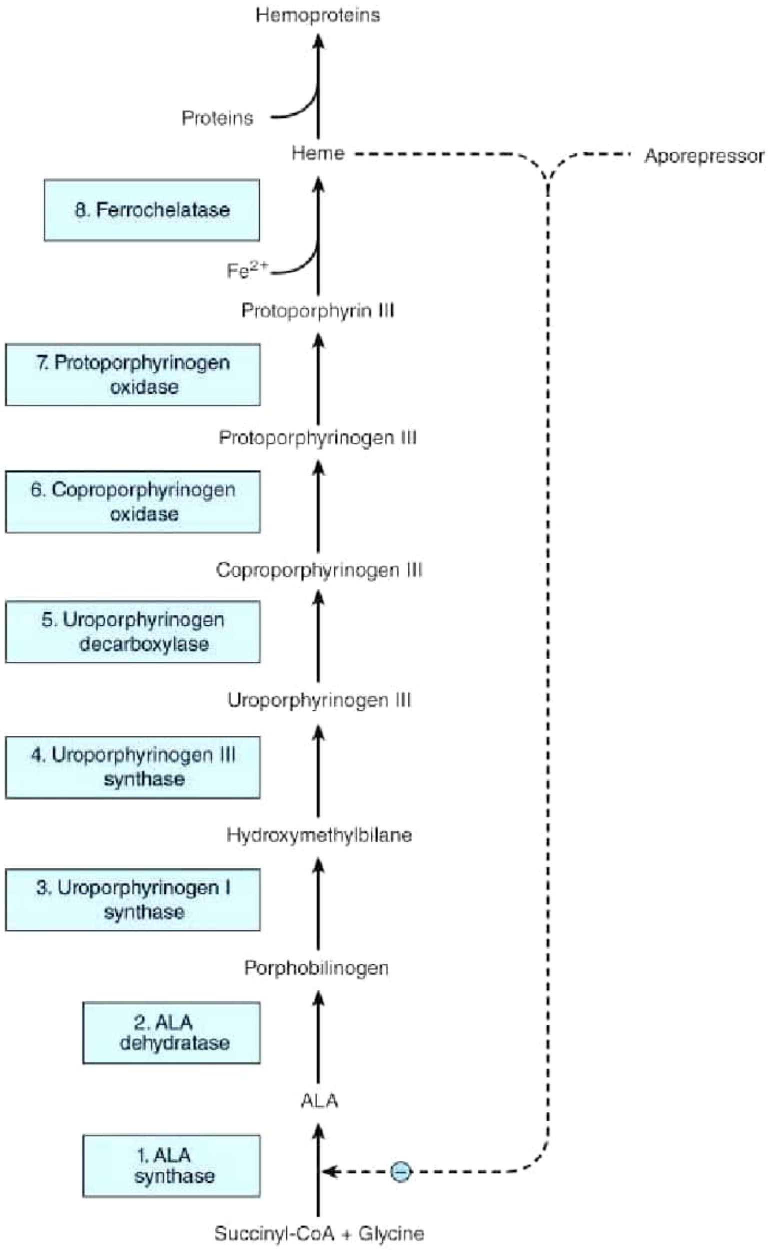
پاسخ‌نامه فصل هجدهم

سؤال	پاسخ
۱	الف
۲	ب
۳	ج
۴	الف
۵	د
۶	ب
۷	الف
۸	ب
۹	ج
۱۰	الف
۱۱	الف

فصل ۱۹

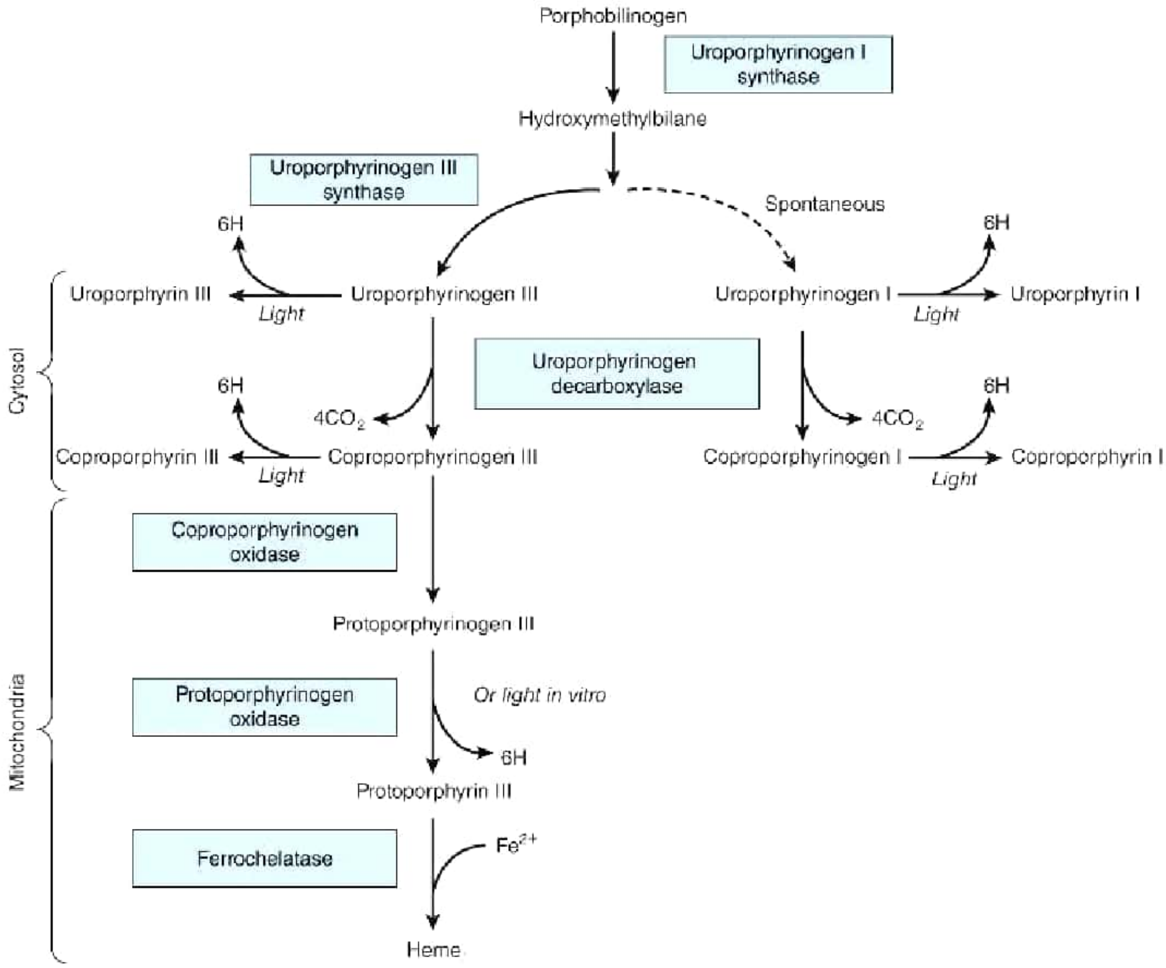
پورفیرین‌ها و رنگدانه‌های صفراوی

پورفیرین‌ها، ترکیباتی حلقوی هستند که از اتصال چهار حلقه پیرولی تشکیل می‌شوند. پورفیرین‌های آهن‌دار نظیر هِم هموگلوبین و پورفیرین حاوی منیزیم یا کلروفیل که رنگدانه فتوسنتزی گیاهان است.



شکل ۱– ۱۹. واسطه‌ها، آنزیم‌ها و تنظیم سنتز هِم. آنزیم‌های ۱، ۶، ۷ و ۸ در میتوکندری و سایر آنزیم‌ها در سیتوزول واقع شده‌اند. جهش در ژنی که مربوط به آنزیم ۱ می‌شود باعث آنمی سیدروبلاستیک وابسته به کروموزوم X خواهد شد. جهش‌های مربوط به آنزیم‌های ۸-۲ باعث ایجاد پورفیری می‌شوند، ولی تنها چند مورد ناشی از کمبود آنزیم ۲ گزارش شده است. تنظیم سنتز هِم در کبد با اثر روی آنزیم ALA سنتاز ($ALAS_1$) با یک مکانیسم مهارکنندگی – القاکنندگی که به وسیله هم و آپورپرسور فرضی آن انجام می‌شود صورت می‌گیرد.

نقطه‌چین‌ها بر تنظیم منفی (–) به وسیله عمل مهارکنندگی دلالت دارند. آنزیم ۳ پورفوبیلینوژن دِآمیناز یا هیدروکسی متیل بیلان سنتاز هِم نامیده می‌شود.



شکل ۲-۱۹. مراحل بیوسنتز مشتقات پورفیرین از پورفوبیلینوژن اوروپورفیروژن I سنتاز، پورفوبیلینوژن دآمیناز یا هیدروکسی متیل بیلان سنتاز هِم نامیده می‌شود.

جدول ۱-۱۹. نمونه‌هایی از برخی هموپروتئین‌های مهم در انسان و حیوان

پروتئین	عمل
هموگلوبین	انتقال اکسیژن در خون
میوگلوبین	ذخیره‌سازی اکسیژن در عضلات
سیتوکروم C	دخالت در زنجیره انتقال الکترون
سیتوکرو P450	هیدروکسیلاسیون گزنوبیوتیک‌ها
کاتالاز	تجزیه پراکسید هیدروژن
تریپتوفان پیرولاز	اکسیداسیون تریپتوفان

جدول ۲-۱۹. خلاصه‌ای از یافته‌های اصلی در پورفیری‌ها.

آنزیم درگیر	نوع، دسته و شماره	علایم و نشانه‌های اصلی	نتایج آزمون‌های زمایشگاهی
۱. ALA سنتاز (شکل اریتروئید)	کم خونی سیدروبلاستیک وابسته به X (اریتروپویتیک)[۲]	کم خونی	شمارش گلبول‌های قرمز و هموگلوبین کاهش می‌یابد.
۲. ALA دهیدراتاز	کمبود ALA هیدراتاز (کبدی)	درد شکم علایم عصبی - روانی	اسید δ، آمینولوولینیک ادرار
۳. اوروپورفیرینوژن I سنتاز[۳]	پورفیری حاد متناوب (کبدی)	درد شکم، علایم عصبی - روانی	پورفوبیلینوژن ادرار مثبت، اوروپورفیرین مثبت
۴. اوروپورفیرینوژن III سنتاز	اریتروپویتیک مادرزادی (ارتیروپویتیک)	عدم حساسیت به نور	اوروپورفیرین مثبت، پورفوبیلینوژن منفی
۵. اوروپورفیرینوژن دکربوکسیلاز	پورفیری Cutanea tarda (کبدی)	حساسیت به نور	اوروپورفیرین مثبت، پورفوبیلینوژن منفی
۶. کوپروپورفیرینوژن اکسیداز	کوپروپورفیری ارثی (کبدی)	حساسیت به نور، درد شکم، علایم عصب - روانی	پورفوبیلینوژن ادرار مثبت، اوروپورفیرین ادرار مثبت، پروتوپورفیرین مدفوع مثبت
۷. پروتوپورفیرینوژن اکسیداز	پورفیری variegate (کبدی)	حساسیت به نور، درد شکم، علایم عصبی - روانی	پورفوبیلینوژن ادرار مثبت، پروتوپورفیرین مدفوع مثبت
۸. فروکلاتاز	پروتوپورفیری (اریتروپویتیک)	حساسیت به نور	پروتوپورفیرین مدفوع مثبت، پروتوپورفیرین گلبول قرمز مثبت

۱. تنها یافته‌های بیوشیمیایی مراحل فعال این بیماری‌ها نام برده شده است. برخی اختلالات بیوشیمیایی، در مراحل دیررس تعدادی از حالات فوق یافت می‌شوند. روی هم رفته حالات ۳، ۵ و ۸ شایع‌ترین انواع پورفیری هستند.

۲. کم‌خونی سیدروبلاستیک وابسته به X یک پورفیری نیست، ولی به دلیل اینکه اسید δ - آمینولوولینیک سنتاز درگیر است، در این جدول جای داده شده است.

۳. آنزیم پورفوبیلینوژن دِآمیناز، هیدروکسی متیل‌بیلان سنتاز هم نامیده می‌شود.

وقتی هموگلوبین در بـدن تخریب می‌شود، گلوبین به اسیدهای آمینه سازنده‌اش تجزیه می‌شود که مجددا مورد استفاده قرار می‌گیرد و آهن هِم نیز برای مصرف دوباره وارد ذخیره آهن بدن می‌شود. بخش فاقد آهن هِم یعنی پورفیرین در سلول‌های رتیکولواندوتلیال کبد، طحال و مغز استخوان تجزیه می‌شود.

بیلی‌روبینی که در بافت‌های محیطی تشکیل می‌شود، به وسیله آلبومین پلاسما به کبد منتقل می‌شود. مراحل بعدی متابولیسم بیلی‌روبین به طور عمده در کبد صورت می‌گیرد و می‌توان آن را به سه فرآیند تقسیم کرد:

۱) برداشت بیلی‌روبین به وسیله سلول‌های پارانشیم کبدی

۲) کونژوگاسیون بیلی‌روبین با گلوکورونات در شبکه اندوپلاسمیک

۳) ترشح بیلی‌روبین کونژوگه به داخل صفرا

بیلی‌روبین تنها به میزان اندکی در آب حل می‌شود ولی قابلیت انحلال آن در پلاسما بر اثر اتصال غیرکووالانسی

به آلبومین افزایش می‌یابد و به صورت متصل به آلبومین به کبد منتقل می‌شود. (بیلی‌روبین غیرمستقیم، غیرکونژوگه). وقتی که بیلی‌روبین وارد هپاتوسیت شد می‌تواند قبل از کونژوگه شدن، برای حفظ قابلیت انحلال خود، به لیگاندین و پروتئین Yمتصل شود.

بیلی‌روبین غیرقطبی است. سلول‌های کبدی با اضافه کردن مولکول‌های اسید گلوکورونیک به بیلی‌روبین آن رابه شکل قطبی در می‌آورند که به راحتی می‌تواند از طریق صفرا دفع شود. فرآیند فوق، کونژوگاسیون نام دارد. کونژوگاسیون بیلی‌روبین به‌وسیله یک گلوکورونوزیل ترانسفراز خاص صورت می‌گیرد.

آنزیم فوق، به طور عمده در شبکه اندوپلاسمی صاف قرار دارد و UDP ـ گلوکورونیک اسید را به عنوان دهنده گلوکورونوزیل استفاده می‌کند.

بیلی‌روبین مونوگلوکورونید، یک ماده حد واسط است و متعاقبا به دی گلوکورونید تبدیل می‌شود. بیلی‌روبینی که دفع می‌شود عمدتا بیلی‌روبین دی گلوکورونید است.

بیلی‌روبین کونژوگه به وسیله باکتری‌های روده‌ای به ترکیبات بی‌رنگ اوروبیلینوژن تبدیل می‌شود. در حالت عادی، بیشتر ترکیب بی‌رنگ اوربیلینوژنی که به‌وسیله باکتری‌های مدفوعی در کولون تشکیل می‌شود، در همان محل به اوروبیلین‌ها (ترکیبات رنگی) اکسیده شده از طریق مدفوع دفع می‌شود.

هنگامی که بیلی‌روبین خون از ۱mg/dl بیشتر شود، هیپربیلی‌روبینمی وجود دارد، ممکن است هیپربیلی‌روبینمی ناشی از تولید بیلی‌روبین، بیش از اندازه‌ای که کبد طبیعی قادر به دفع آن است و یا حاصل نارسایی کبد آسیب دیده در دفع بیلی‌روبین تولید شده در مقادیر طبیعی باشد. هم چنین در فقدان آسیب کبدی، انسداد مجاری دفعی کبد ـ یا جلوگیری از دفع بیلی‌روبین ـ باعث هیپربیلی‌روبینمی می‌شود. در تمامی موارد فوق، بیلی‌روبین در خون تجمع می‌یابد و هنگامی که به یک غلظت خاص برسد، به داخل بافت‌ها انتشار یافته، آنها را به رنگ زرد در می‌آورد. این حالت یرقان یا زردی نام دارد.

افزایش مقادیر بیلی‌روبین غیر کونژوگه در خون، در چندین حالت روی می‌دهد

کم خونی‌های همولیتیک

کم خونی‌های همولیتیک، علل مهم هیپربیلی‌روبینمی غیرکونژوگه هستند، اگرچه به‌دلیل ظرفیت بالای کبد سالم در برداشت بیلی‌روبین، هیپربیلی‌روبینمی غیر کونژوگه حتی در صورت همولیز شدید معمولاً جزئی (<۴mg/dl؛ <۶۸/۴µmol/L) است.

سندرم کریگلر نجار نوع I: یرقان غیرهمولیتیک مادرزادی

سندرم کریگلر- نجار نوع I بیماری اتوزوم مغلوب نادری است که با یرقان مادرزادی شدید (بیلی‌روبین سرم معمولاً از ۲۰mg/dl بیشتر است.) مشخص می‌شود. جهش[1] در ژن مربوط به فعالیت بیلی‌روبین UGT در بافت‌های کبدی باعث این حالت می‌شود. بیماری معمولاً در ۱۵ ماه اول زندگی کشنده است. مبتلایان به این بیماری که به سن بچگی رسیده‌اند، با فتوتراپی درمان شده بوده‌اند و این درمان باعث مقداری کاهش در سطح بیلی‌روبین سرم شده است. در بیماران مبتلا به نوع I سندرم کریگلر- نجار فنوباربیتال اثری در تولید گلوکورونیدهای بیلی‌روبین ندارد. عمل جراحی پیوند کبد ممکن است، سبب بهبود بیماری شود.

باید توجه داشت که ژن کد کننده UGT- بیلی‌روبین انسانی بخشی از یک کمپلکس ژنی UGT بزرگ است که روی کروموزوم۲ قرار دارد. در کل، تعداد زیادی سوبسترای مختلف تحت گلوکورونوزیلاسیون قرار می‌گیرند، بنابراین، گلوکورونیل ترانسفرازهای متعددی نیاز است. کمپلکس مذکور حاوی اگزون نخست اختصاصی برای ۱۳ سوبسترا است که هر یک پروموتور مخصوص خود را دارد. چهار مورد از اینها سوار ژن هستند لذا نه ایزوفرم مختلف با

1. Mutation

فعالیت‌های گلوکورونیل ترانسفرازی کد می‌شود. اگزون AI مربوط به کونژوگاسیون بیلی‌روبین است. در مورد بیلی‌روبین، اگزون AI به اگزون‌های ۵-۲ حاوی DNA پیرایش می‌شود که UGT- بیلی‌روبین تولید می‌کنند. سایر ترانسفرازها با پیرایش سایر اگزون‌های نخست (شامل A ۱۳-۲) به اگزون‌های ۵-۲ ایجاد می‌شوند.

سندرم کریگلر نجار، نوع II

این اختلال وراثتی نادر نیز از جهش در ژن ایجاد کنندهٔ بیلی‌روبین - UGT ناشی می‌شود ولی مقداری از فعالیت آنزیم باقی مانده است و این حالت مسیر خوش‌خیم‌تری نسبت به نوع I دارد. معمولاً غلظت‌های بیلی‌روبین سرم از ۲۰ mg/dL تجاوز نمی‌کنند.

بیماران مبتلا به این سندرم به درمان با دوزهای بالای فنوباربیتال پاسخ می‌دهند.

سندرم ژیلبرت

این حالت نیز از جهش در ژن مربوطه به بیلی‌روبین - UGT ناشی می‌شود و در مردان شایع‌تر است. ولی تقریباً ۳۰٪ از فعالیت آنزیم باقی مانده است و این حالت کاملاً بی‌ضرر است.

هیپربیلی‌روبینمی سمی

هیپربیلی‌روبینمی غیر کونژوگه می‌تواند از اختلال عملکرد کبد تحت اثر سموم ایجاد شود از جمله عواملی که به این طریق باعث اختلال عملکرد کبد می‌شوند، می‌توان از کلروفرم، ارسفنامین‌ها، تتراکلرید کربن، استامینوفن، ویروس هپاتیت، سیروز و مسمومیت با قارچ آمانیتا نام برد. اختلالات اکتسابی فوق، حاصل آسیب سلول‌های پارانشیمی کبد هستند، که باعث اختلال کونژوگاسیون می‌شود.

انسداد درخت صفراوی، شایع‌ترین علت ایجاد هیپربیلی‌روبینمی کونژوگه است

انسداد درخت صفراوی

هیپربیلی‌روبینمی کونژوگه، بیشتر حاصل انسداد مجرای کبدی با مجرای صفراوی مشترک است. این انسداد اغلب ناشی از یک سنگ صفراوی یا کانسر سر پانکراس است. بیلی‌روبین دی‌گلوکورونید، به علت وجود انسداد نمی‌تواند دفع شود. لذا، به داخل رویدادها وعروق لنفاوی کبد پس می‌زند و بیلی‌روبین کونژوگه در خون و ادرار (یرقان کلوریک) ظاهر می‌شود همچنین مدفوع معمولاً کم‌رنگ می‌شود و باید در تمام موارد یرقان به‌طور معمول آزمایش شود.

اصطلاح یرقان کلستاتیک، در برگیرنده تمامی موارد یرقان انسدادی خارج کبدی است. این اصطلاح، مواردی از یرقان را که در آنها هیپربیلی‌روبینمی بر اثر انسدادهای ریزی در مجاری کوچک صفراوی داخل کبدی ایجاد می‌شوند، نیز در برمی‌گیرد. انسدادهای فوق، به علت سلول‌های کبدی متورم و آسیب دیده (مانند آنچه که در هپاتیت عفونی روی می‌دهد) ایجاد می‌شوند.

سندرم دوبین - جانسون

این اختلال خوش‌خیم اتوزومی مغلوب، عبارت است از هیپربیلی‌روبینمی کونژوگه در کودکی یا طی زندگی فرد بالغ هیپربیلی‌روبینمی در این بیماری ناشی از جهش در ژن مربوط به MRP-۲ ، پروتئینی که در ترشح بیلی‌روبین کونژوگه به صفرا نقش دارد، است. سلول‌های موجود در ناحیه مرکزی لبولی، حاوی یک رنگدانهٔ غیرطبیعی سیاه هستند که ممکن است از اپی‌نفرین مشتق شده باشد.

سندرم روتور

این سندرم، حالت خوش‌خیم و نادری است، که هیپربیلی‌روبینمی کونژوگه مزمن و بافت‌شناسی طبیعی کبد از مشخصات آن هستند. علت دقیق آن مشخص نشده است.

مقداری از بیلی‌روبین کونژوگه می‌تواند به صورت کووالانسی به آلبومین اتصال یابد.

هنگامی که سطح بیلی‌روبینمی کونژوگه در پلاسما بالا باقی بماند، بخشی از آن می‌تواند به صورت کووالانسی به آلبومین اتصال یابد (بیلی‌روبین دلتا).

چون این بخش از بیلی‌روبین با پیوند کووالانسی به آلبومین اتصال یافته است، نسبت به بیلی‌روبین کونژوگه عادی نیمه عمر طولانی‌تری در پلاسما دارد. از این رو، در طول مرحلهٔ بهبودی یرقان انسدادی و پس از کاهش مقادیر باقیمانده بیلی‌روبین کونژوگه به سطح طبیعی، بیلی‌روبین دلتا بالا می‌ماند؛ این امر، توضیح چگونگی تداوم ظهور یرقان پس از برگشت سطح بیلی‌روبین کونژوگه به مقادیر طبیعی در برخی از بیماران است.

اوروبیلینوژن و بیلی‌روبین موجود در ادرار، شاخص‌های بالینی هستند.

در حالت عادی، تنها مقدار بسیار کمی اوروبیلینوژن در ادرار وجود دارد. در انسداد کامل مجرای صفراوی، اوروبیلینوژن در ادرار یافت نمی‌شود، زیرا هیچ راهی برای رسیدن بیلی‌روبین به روده و تبدیل آن به اوروبیلینوژن وجود ندارد. در این مورد، وجود بیلی‌روبین (کونژوگه) در ادرار بدون وجود اوروبیلینوژن، مطرح کنندهٔ یرقان انسدادی بر اثر ایجاد انسداد داخل کبد یا پس از کبد است.

در یرقان ناشی از همولیز، افزایش تولید بیلی‌روبین منجر به افزایش تولید اوروبیلینوژن شده، باعث ظهور مقادیر زیادی اوروبیلینوژن در ادرار می‌شود. معمولاً در یرقان همولیتیک بیلی‌روبین در ادرار یافت نمی‌شود (چون بیلی‌روبین غیرکونژوگه به داخل ادرار راه نمی‌یابد.) از این رو افزایش اوروبیلینوژن و فقدان بیلی‌روبین، باهم، یمطرح‌کننده یرقان همولیتیک است. افزایش تخریب خون با هر علتی، باعث افزایش اوروبیلنوژن ادرار خواهد شد.

جدول ۳-۱۹. نتایج آزمایشگاهی در افراد طبیعی و بیماران مبتلا به سه نوع مختلف یرقان.

حالت	بیلی‌روبین سرم	اوربیلینوژن ادرار	بیلی‌روبین ادرار	اوروبیلینوژن مدفوع
طبیعی	مستقیم: ۰/۱–۰/۴ mg/dl غیرمستقیم: ۰/۲–۰/۷ mg/dl	۰–۴mg/۲۴h	منفی	۴۰–۲۸۰mg/۲۴h
کم‌خونی همولیتیک	↑ غیرمستقیم	افزایش یافته	منفی	افزایش یافته
هپاتیت	↑ مستقیم و غیرمستقیم	درصورتی‌که انسداد جزئی[۲] ایجاد شده باشد، کاهش یافته	درصورتی‌که انسداد جزئی ایجاده شده باشد، مثبت	کاهش یافته
یرقان انسدادی[۱]	↑ مستقیم	منفی	مثبت	بسیار کم تا منفی

۱. شایع‌ترین علل یرقان انسدادی (پس از کبد) عبارتند از: سرطان سر پانکراس و سنگ صفراوی گیر افتاده در مجرای صفراوی مشترک. گاهی‌اوقات وجود بیلی‌روبین در ادرار را کلوری می‌نامند. از این رو، هپاتیت و انسداد مجرای صفراوی مشترک باعث ایجاد یرقان کلوریک می‌شوند، درحالی‌که یرقان کم‌خونی همولیتیک، غیرکلوریک نامیده می‌شود. نتایج آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به هپاتیت برحسب وسعت آسیب سلول‌های پارانشیمی و نیز وسعت انسداد جزئی مجاری صفراوی متغیر است. مقادیر سرمی ALT (آلانین آمینوترانسفراز) و AST (آسپارات آمینوترانسفراز) معمولاً در هپاتیت افزایش قابل ملاحظه‌ای دارند، درحالی‌که مقادیر سرمی آلکالن فسفاتاز در بیماری انسدادی کبد بالا می‌رود.

2. Micro-Obstruction

پورفیرین‌ها و رنگدانه‌های صفراوی

سؤالات فصل نوزدهم

۱. کمبود فعالیت آنزیم UDP- گلوکورونیل ترانسفراز منجر به ایجاد کدام‌یک می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) کریگلر نجار
ب) دوبین جانسون
ج) روتر
د) نقرس

۲. در کدام بیماری فقط بیلی‌روبین مستقیم خون افزایش دارد و ادرار بیمار فاقد اوروبیلی‌نوژن است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) یرقان انسدادی
ب) آنمی همولیتیک
ج) هپاتیت
د) سندرم ژیلبرت

۳. در مسیر بیوسنتز هم کدام آنزیم تنظیمی محسوب می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) پورفوبیلی‌نوژن دآمیناز
ب) کوپروبورفیرینوژن سنتاز
ج) دلتا آمینولوولنیک اسید سنتاز
د) فروشلاتاز

پاسخ‌نامه فصل نوزدهم

سؤال	الف	ب	ج	د
۱	■			
۲	■			
۳			■	

نمـایـه

نمایه